TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr René SARIC

ANCIEN CHEF DE CLINIQUE MÉDICALE
MÉDECIN DES HOPITAUX
DE BORDEAUX



1939

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr René SARIC

ANCIEN CHEF DE CLINIQUE MÉDICALE
MÉDECIN DES HOPITAUX
DE BORDEAUX



1939

I

TITRES

TITRES UNIVERSITAIRES

Bachelier ès-sciences (Section C) et ès-lettres, 1924.

Certificat de Chimie Physiologique (Faculté des Sciences de Bordeaux), 1931.

Docteur en Médecine, 1936.

Chef de Clinique Médicale à la Faculté, 1936.

Délégué comme chef des laboratoires des cliniques chirurgicales de l'Hôpital Saint-André, 1938-1939.

Boursier de la Caisse Nationale de la Recherche Scientifique, 1938-1939.

TITRES HOSPITALIERS

Externe des Hôpitaux de Bordeaux, 1928.

Interne des Hôpitaux de Bordeaux, 1930.

Interne Médaille d'Or des Hôpitaux de Bordeaux (Section Médecine), 1935.

Médecin des Hôpitaux de Bordeaux, 1937.

Membre de la Société de Biologie de Bordeaux (Secrétaire des séances).

Membre de la Société Anatomo-Clinique de Bordeaux.

II

RECOMPENSES ET DISTINCTIONS HONORIFIQUES

I. — FACULTE.

Prix Godard des Thèses (Médaille d'Or), 1936.
Prix Triennal Gintrac des Thèses, 1936.
Prix Godard des Médecins stagiaires, 1936.

II. — HOPITAUX.

Médaille d'Argent, 1930.
Médaille de Vermeil, 1934.
Prix du docteur Levieux, 1936.

III

TRAVAUX

1932

Action des di-nitro-phénols sur la croissance et le métabolisme de la levure de boulanger.
(Avec M. le Professeur L. Genevois). *C. R. Soc. Biologie,* T. CXI, 1932, p. 181.

1934

Action des di-nitro-phénols sur la respiration des levures et des bactéries de la fermentation lactique.
(Avec M. le Professeur L. Genevois). *C. R. Soc. Biologie,* T. CXVII, 1934, p. 368.

Sur un cas de maladie de Stokes-Adams.
(Avec M. le Professeur agrégé P. Broustet). Société de Médecine de Bordeaux, 1934 (*Journal de Médecine de Bordeaux,* 30 avril 1935).

Sur un cas d'hépatite syphilitique hypersplénomégalique, avec ictère et purpura, chez un enfant de 13 ans.
(Avec M. le Professeur R. Cruchet et J. Maupetit). Société de Médecine Infantile de Bordeaux (Séance du 3 mai 1934).

Les injections intra-veineuses d'alcool éthylique dans les broncho-pneumonies de l'enfant et du nourrisson.
(Avec M. le Professeur R. Cruchet et J. Maupetit). Société de Médecine Infantile de Bordeaux (Séance du 13 juin 1934), *in Journal de Médecine de Bordeaux,* 30 juillet 1934.

Angines et polyadénites aiguës.
(Avec M. le Professeur J. Sabrazès). Académie de Médecine; séance du 31 juillet 1934.

Les hémopathies lympho-monocytaires et agranulocytaires, leur confrontation avec les leucémies aiguës.

(Avec M. le Professeur J. Sabrazès). *Gazette hebdomadaire des Sciences médicales de Bordeaux,* 1934 : numéros 26, 27, 29, 30, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45 et 46.

1935

Action du di-nitro-phénol 1, 2, 4, sur la levure de boulanger française (levure Springler).

(Avec M. le Professeur Genevois). *C. R. Soc. Biologie,* T. CXVIII, p. 1.534, 1935.

Etude de l'hypoglycémie alimentaire post-hyperglycémique chez le chien normal.

(Avec MM. les Professeurs E. Aubertin et A. Lacoste). *C. R. Soc. Biologie,* T. CXX, p. 1.104, 1935.

Etude sur l'état anatomique et fonctionnel du pancréas endocrine et sur sa teneur en insuline, chez le chien soumis à un jeûne prolongé.

(Avec MM. les Professeurs E. Aubertin et A. Lacoste). *C. R. Soc. Biologie,* T. CXX, p. 1.107, 1935.

Ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumonique généralisée à tout le squelette, chez un homme de 55 ans, porteur d'une collection intra-pulmonaire fermée, muette et ignorée, datant d'un an.

(Avec MM. F.-J. Traissac et J. Duhart). Soc. Anatomo-Clinique de Bordeaux, séance du 18 février 1935.

A propos de quelques cas d'ulcères haut situés de la petite courbure.

(Avec MM. Lefèvre et F.-J. Traissac). Soc. de Médecine de Bordeaux, séance du 21 mars 1935.

Péricardite brightique et péricardite chez une azotémique.

(Avec M. le Professeur agrégé P. Broustet et F.-J. Traissac). Soc. de Médecine de Bordeaux, séance du 21 mars 1935.

Sur un cas de saturnisme hydrique rural.

(Avec M. le Professeur agrégé P. Broustet et F.-J. Traissac). Soc. de Médecine de Bordeaux, séance du 21 mars 1935.

Angines lympho-monocytaires : agranulocytoses ; leucémies leucopéniques.

(Avec M. le Professeur J. Sabrazès). Masson et Cie, Editeurs, Paris 1935.

A propos d'un cas de spirochétose ictérique à allure d'ictère infectieux bénin.

(Avec M. le Professeur agrégé R. de Grailly). *Gazette hebd. des Sciences médicales de Bordeaux*, N° 8, 24 février 1935.

La cure de légumes verts chez les diabétiques traités par l'insuline; ses avantages et ses dangers.

(Avec M. le Professeur P. Mauriac). *Schweir. Med. Woch.*, N° 17, p. 382, 27 avril 1935.

Médications cardio-vasculaires.

(Avec M. le Professeur E. Aubertin). Article de la Pratique médico-chirurgicale.

Sérothérapie.

(Avec M. le Professeur E. Aubertin). Article de la Pratique médico-chirurgicale.

Contribution à l'étude expérimentale et clinique de l'excitation fonctionnelle du pancréas endocrine.

Mémoire déposé pour le concours de la Médaille d'Or de l'Internat des Hôpitaux de Bordeaux (Section Médecine).

Les diabètes intermittents.

(Avec M. le Professeur P. Mauriac). *in Le diabète sucré : questions controversées de pathogénie et de thérapeutique.* Masson et Cie, Editeurs, Paris 1935.

1936

Action des injections répétées d'insuline sur l'état histologique du pancréas endocrine et sur sa teneur en insuline, chez le chien normal.

(Avec MM. les Professeurs A. Lacoste et E. Aubertin). *C. R. Soc. Biologie,* T. CXXI, p. 239.

Recherches sur l'état de réactivité fonctionnelle du pancréas endocrine chez des chiens normaux soumis pendant longtemps à des injections bi-quotidiennes d'insuline.

(Avec MM. les Professeurs E. Aubertin et A. Lacoste). *C. R. Soc. Biologie,* T. CXXI, p. 241.

De l'action hypoglycémiante de l'insuline dans les petits diabètes par pancréatectomie partielle chez le chien. A propos d'un cas de diabète transitoire expérimental.

(Avec MM. les Professeurs E. Aubertin et A. Lacoste, et M. R. Castagnou). *C. R. Soc. de Biologie,* T. CXXII, p. 830, 1936.

Neuro-myélite optique chez un diabétique.

(Avec M. le Professeur agrégé P. Broustet et F.-J. Traissac). Société de Médecine de Bordeaux, séance de février 1936.

Méningite à colibacilles, terminaison d'une infection des voies biliaires.

(Avec MM. F.-J. Traissac et J. Dutrenit). Soc. de Médecine de Bordeaux, séance du 3 juillet 1936.

Hyperazotémie terminale chez un addisonien.

(Avec M. le Professeur agrégé P. Broustet et F.-J. Traissac). Soc. de Médecine de Bordeaux, séance du 3 juillet 1936.

Sur un cas d'artérite aiguë.

(Avec MM. J. Courriades et J. Dubarry). Soc. Anatomo-Clinique de Bordeaux, séance du 17 février 1936.

Pathogénie et traitement des œdèmes nerveux.
(Avec M. le Professeur P. Mauriac et J.-S. Lévy), *Centre Médical,* janvier 1936.

De l'exploration fonctionnelle du pancréas endocrine au cours des diabètes sucrés.
(Avec M. le Professeur P. Mauriac). *Paris-Médical,* 4 juillet 1936.

Comment arriver au diagnostic de l'insuffisance fonctionnelle du lobe antérieur de l'hypophyse.
(Avec M. le Professeur agrégé P. Broustet). *Gazette médicale de France,* T. XLIII, N° 16, p. 801, 15 octobre 1936.

L'exploration fonctionnelle du pancréas interne, à l'état normal, dans le diabète sucré, dans le diabète du jeûne, et après insulinisation prolongée.
(Etude expérimentale et clinique). Thèse de Médecine, Bordeaux, Delmas Editeur, 1936.

Considérations cliniques et physio-pathologiques sur les glycosuries observées dans les affections de la portion céphalique du pancréas.
Mémoire déposé pour le concours du Prix Godard des Médecins stagiaires, 1936.

1937

Sur les causes de l'augmentation post-insulinique de la teneur en adrénaline du sang veineux surrénal.
(Avec M. le Professeur J. La Barre). *C. R. Soc. de Biologie*, 1937, T. CXXIV, p. 287.

A propos de l'origine nerveuse de l'hyperadrénalinémie post-insulinique.
(Avec M. le Professeur J. La Barre). *Archives Internationales de Physiologie,* Vol. XLIV, fasc. 4, p. 459, avril 1937.

Maladie de Bouillaud, à forme typhique, avec laryngite, rhinopharyngite suppurée, et angine ulcéreuse, authentifiée au bout de deux mois par l'apparition de déterminations cardiaques décelables.

(Avec MM. les Professeurs P. MAURIAC, P. BROUSTET et R. DE LACHAUD). Société de Médecine de Bordeaux, séance d'avril 1937.

Sur un cas de méningocèle frontal.

(Avec M. le Professeur agrégé P. BROUSTET et DEPRECQ). Société Anatomo-Clinique de Bordeaux, séance du 22 février 1937.

Sur un cas de Mal de Pott à symptomatologie objective tardive.

(Avec M. le Professeur agrégé P. BROUSTET et R. de LACHAUD). Société Anatomo-Clinique de Bordeaux, séance du 1er mars 1937.

Septicémie à staphylocoques.

(Avec M. H. POUYANNE). Société Anatomo-Clinique, séance du 5 avril 1937.

A propos d'un kyste de l'ovaire.

(Avec M. DEPRECQ). Société Anatomo-Clinique de Bordeaux, séance du 15 mars 1937.

La notion du diabète du jeûne. Intérêt biologique. Déductions pratiques.

(Avec MM. les Professeurs E. AUBERTIN et A. LACOSTE). *Paris-Médical*, 27e année, N° 30, p. 73, 24 juillet 1937.

La sécrétine.

Journal de Médecine de Bordeaux, 27 mars 1937.

L'exploration fonctionnelle du pancréas endocrine.

Biologie Médicale, T. XXVII, N° 6, p. 1-13, 1937.

Quelques rétrécissements mitraux longtemps tolérés.

(Avec M. le Professeur agrégé P. BROUSTET et R. DE LACHAUD). Société de Médecine de Bordeaux, séance du 19 novembre 1937.

Bradycardie par méningite syphilitique.
(Avec M. le Professeur agrégé Broustet, et R. de Lachaud). Société de Médecine de Bordeaux, Séance du 19 novembre 1937.

1938

Comportement de la glycémie de 7 heures à midi, chez les sujets normaux ou diabétiques, à jeun et au repos.
(Avec M. G. Dumon). *C. R. Société de Biologie*, T. CXXIX, p. 580, 1938.

Présence de principes mélanophorodilatateur et gonadotrope dans les urines d'un sujet atteint de maladie d'Addison.
(Avec MM. L. Servantie et Lafon). Société de Médecine de Bordeaux, séance du 22 juillet 1938.

Diabète bronzé insulino-résistant.
(Avec MM. M. Bergouignan et Vallat). Société de Médecine de Bordeaux, séance du 22 juillet 1938.

Insulino-résistance et radiothérapie dans le diabète acromégalique.
(Avec M. le Professeur P. Mauriac et MM. P. Broustet et R. de Lachaud). *Progrès Médical*, 19 mars 1938.

Action des injections répétées d'insuline sur l'état structural et fonctionnel du tissu langerhansien. (Etude expérimentale et clinique.)
(Avec MM. les Professeurs E. Aubertin et A. Lacoste). *Annales de Médecine*, avril 1938.

Des syndromes hyperchlorhydriques chez les diabétiques traités par l'insuline.
(Avec M. le Professeur P. Mauriac et Lavial). *Progrès Médical*, 6-13 août 1938.

Les hémopathies agranulocytaires. - I. - Les angines lymphomonocytaires.
(Avec M. le Professeur J. Sabrazès). *Biologie Médicale*, juin 1938.

La cure de légumes verts et son mode d'action dans le traitement du diabète.
(Avec M. le Professeur P. MAURIAC et G. DUMON). *Paris Médical,* N° 27, p. 9, 1938.

Troubles provoqués, dans le métabolisme des glucides, par l'inanition ou la carence du régime alimentaire en hydrates de carbone. La diabète du jeûne.
(Avec MM. les Professeurs E. AUBERTIN et A. LACOSTE). *Revue française d'endocrinologie,* T. XVI, N° 4, août 1938.

Apparition tardive de troubles glyco-régulateurs à la suite de la résection des canaux excréteurs du pancréas.
(Avec MM. les Professeurs E. AUBERTIN et A. LACOSTE). *C. R. Soc. de Biologie,* Séance de Bordeaux du 16 novembre 1938, T. CXXX, p. 488, 1939.

Sur la prétendue fonction glyco-régulatrice de la rate.
(Avec MM. les Professeurs E. AUBERTIN et A. LACOSTE). *C. R. Soc. de Biologie,* Séance de Bordeaux du 16 novembre 1938, T. CXXX, p. 491, 1939.

Le traitement de fond du diabète doit-il viser à supprimer complètement glycosurie et hyperglycémie.
(Avec M. le Professeur E. AUBERTIN). *Annales Médico-Chirurgicales,* N° 9, 1938.

Système réticulo-endothélial et glyco-régulation.
(Note présentée par M. le Professeur J. LA BARRE à la Société belge de Biologie, Séance du 26 novembre 1938). *C. R. Soc. Biol.,* T. CXXX, p. 68, 1939.

1939

La respiration de Cheyne-Stokes.
Biologie Médicale, mai 1939.

L'épreuve d'hypoglycémie insulinique dans les diabètes bronzés.
Gaz. hebd. des Sciences Médicales de Bordeaux, 5 février 1939.

Les hémopathies agranulocytaires.

(Avec M. le Professeur J. Sabrazès). *Biologie Médicale*, mars 1939.

La rate exerce-t-elle un rôle important dans la glyco-régulation.

(Avec MM. les Professeurs E. Aubertin et A. Lacoste). *Revue française d'endocrinologie*, N° 1, 1939.

Les facteurs tissulaires de la rétention d'eau.

(Avec M. le Professeur P. Mauriac). Congrès de Vittel, mai 1939.

La cure insulinique peut-elle guérir le diabète ?

(Avec M. le Professeur Mauriac). *Paris Médical*, N° 8, p. 182, 1939.

Etude anatomo-clinique d'un cas de syndrome de Landry.

(Avec M. Pauly). Société d'Oto-Neuro-Ophtalmologie. Bordeaux, 7 février 1939.

Considérations expérimentales et cliniques sur l'insuffisance pancréatique externe.

72e Congrès des Sociétés Savantes (Section de Médecine), Bordeaux, 14 avril 1939.

CHAPITRE I

ÉTUDES CLINIQUES

SUR LES

HÉMOPATHIES AGRANULOCYTAIRES

Les résultats de ces études ont été exposés dans les publications suivantes :

1° **Angines lympho-monocytaires, Agranulocytoses, Leucémies leucopéniques.**
(En collaboration avec M. le Professeur J. SABRAZÈS). Masson et Cie, Editeurs, Paris 1935.

2° **Angines et polyadénites aiguës.**
(En collaboration avec M. le Professeur J. SABRAZÈS). Académie de Médecine, Séance du 31 juillet 1934.

3° **Les Hémopathies lympho-monocytaires et agranulocytaires, leur confrontation avec les leucémies aiguës.**
(En collaboration avec M. le Professeur J. SABRAZÈS). *Gazette Hebdomadaire des Sciences médicales de Bordeaux,* 1934, Nos 26, 27, 29, 30, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46.

4° **Les Hémopathies agranulocytaires,**
(En collaboration avec M. le Professeur J. SABRAZÈS). *Biologie Médicale,* 1938, N° 6, et 1939, N° 3.

(Ces études ont été faites sous la direction de M. le Professeur J. Sabrazès et en collaboration avec lui)

Dans ces diverses publications, nous avons toujours cherché à grouper les manifestations morbides dont la caractéristique sanguine fondamentale est la disparition, ou tout au moins la forte diminution, des leucocytes polynucléaires (hypogranulocytose ou agranulocytose) ; cette caractéristique commune pose en effet des problèmes diagnostiques particuliers.

En pratique, cette diminution anormalement forte des éléments granuleux du sang ressortit à trois catégories d'affections morbides : les angines lympho-monocytaires, les agranulocytoses, les leucémies dites leucopéniques. C'est de ces trois syndromes ou maladies que nous avons fait un exposé clinique, sanguin, bactérien et anatomique détaillé, en apportant aux connaissances déjà acquises l'appoint de dix-huit observations personnelles. Après en avoir ainsi étudié les caractéristiques propres, en trois chapitres différents, nous avons cherché, en un chapitre commun, à bien montrer les formes de passage qui pourraient exister entre elles, et les problèmes délicats de leur diagnostic.

LES ANGINES LYMPHO-MONOCYTAIRES

Sous ce vocable, nous avons groupé diverses manifestations cliniques, auxquelles des dénominations variées ont été appliquées suivant la prédominance de tel ou tel symptôme : fièvre ganglionnaire (Pfeiffer), angines à monocytes (Schultz et Baader), mononucléoses infectieuses (Sprunt et Evans), adénolymphoïdite aiguë bénigne avec hyperleucocytose modérée et forte mononucléose (Chevallier).

Leur *traduction clinique* est faite de signes d'infection générale, d'angine, de micropolyadénopathie surtout marquée à la région cervicale et pouvant se généraliser, dont l'association et l'intensité varient suivant les cas, créant diverses formes cliniques que nous décrivons : les formes épidémiques, réalisant de petits foyers au sein des communautés, et qui se traduisent surtout par l'atteinte ganglionnaire — les formes sporadiques qui frappent plutôt les adultes et dans lesquelles l'angine prédomine ; les formes monosymptomatiques, et les formes de symptomatologie anormale, parmi lesquelles il faut

surtout retenir les formes ganglionnaires localisées (axillaire, inguinale...) ; les formes secondaires à d'autres états pathologiques : fièvre typhoïde, scarlatine, maladie de Nicolas et Favre, dont nous fournissons des exemples personnels ; enfin les formes à rechutes sur lesquelles nous attirons l'attention en rapportant une observation de cet ordre.

L'état du sang est le symptôme foncier qui permet de conserver une unité à ce groupe, malgré la diversité de la symptomatologie : hyperleucocytose allant de 7.000 à 36.000, et diminution des polynucléaires, sans atteinte habituelle des autres lignées sanguines. Nos constatations ont confirmé à ce point de vue les données classiques ; mais elles nous ont permis aussi de préciser certains points, et de constater que la chute des granulocytes se fait au profit, non seulement des monocytes, mais aussi des lymphocytes. Parmi ces derniers, dont le taux peut atteindre jusqu'à 80 p. 100, la plupart sont des éléments arrivés à maturité ; mais d'autres formes sont plus jeunes : prolymphocytes à noyau quasi nu, macrolymphocytes à diamètre moyen élevé, et même quelques lymphoblastes. De son côté, la monocytose peut atteindre 40 p. 100, taux qu'elle n'a cependant jamais dépassé dans nos observations ; elle ressortit à la fois à des formes normales, et à des formes anormales par immaturité (monoblastes) ou par déchéance. Dans tous nos cas, il existait à la fois une élévation de la lymphocytose et de la monocytose de sorte que le terme d' « angine lympho-monocytaire » nous a paru mieux convenir que celui d'angine « monocytaire » plus couramment employé. Il nous a même semblé que, dans la grande majorité des cas, l'intensité de la lymphocytose primait celle de la monocytose (9 fois sur 10).

Au chapitre *diagnostic,* nous soulignons les particularités cliniques qui importent en ces cas, et exposons les méthodes biologiques qui ont été proposées (épreuve d'Aganatziu-Deischer). Enfin nous attirons l'attention sur les difficultés que l'établissement du diagnostic rencontre dans certaines formes anormales, et qui seront plus largement développées et discutées dans un chapitre ultérieur.

Pour ce qui est des *constatations histologiques* faites sur les ganglions hypertrophiés, nous rappelons qu'aucune image

particulière n'a été relevée qui puisse être retenue pour pathognomonique : stimulation lymphopoiétique, et prolifération réticulo-endothéliale, prévalant suivant les cas. Ces examens sont d'ailleurs rares, car peu de biopsies ont été faites. Pour notre part, nous en rapportons une, faite sur un ganglion prélevé sur un sujet présentant une forme à rechutes.

Dans un chapitre suivant, nous exposons les divers résultats donnés par les *recherches bactériologiques,* cliniques et expérimentales, en particulier les observations de Murray, Webb et Swann sur « le bacterium monocytogenes » du lapin, et celles de A. Nyfeltt qui aurait isolé, dans trois cas, chez l'homme, une bactérie particulière et spécifique « le bacterium monocytogenes hominis ». Mais ces dernières observations n'ont pas été confirmées par la suite.

D'ailleurs, à propos de ces recherches bactériologiques, se pose la question de la spécificité, ou de la non spécificité de l'affection. Pour notre part, nous avons émis l'avis qu'il ne s'agit que d'un syndrome, et que des infections amygdaliennes banales, évoluant sur un terrain de granulo-cytopoièse labile héréditaire ou acquise, pouvait mettre en branle la maladie.

Quant à la *thérapeutique,* nous avons particulièrement attiré l'attention sur les amygdales, dont le rôle causal ou adjuvant pourrait être important si l'on s'en réfère aux travaux de Dustin et Cambrelin, et avons insisté sur l'emploi, dans ce sens, de la radiothérapie locale.

LES AGRANULOCYTOSES

Dans cette deuxième partie, nous avons rappelé que la description princeps de ces états revenait à Brown et Ophüls (1902), et exposé les caractères cliniques, anatomiques et surtout sanguins, que Schultz décrivait comme spécifiques de cette affection morbide qu'il considérait comme une entité pathologique. Puis, nous avons montré comment cette affection que les allemands dénommaient « maladie de Schultz » fut progressivement démembrée, particulièrement à la suite des études d'Aubertin et de ses élèves en France, et de Di Guglielmo en Italie, de telle sorte que cette « agranulocytose » n'apparaît

plus aujourd'hui que comme une modalité, la plus rare d'ailleurs, des « syndromes agranulocytaires » ; il n'y a donc pas une agranulocytose, mais des agranulocytoses.

Six observations personnelles détaillées nous ont permis de confirmer et d'illustrer les notions acquises, et aussi de préciser certains points, notamment en ce qui concerne les examens du sang et des organes hémopoiétiques.

Le début de ces états agranulocytaires est variable, brusque ou au contraire progressif. A la période d'état, leur traduction clinique fondamentale comprend un syndrome infectieux général, et des manifestations ulcéro-nécrotiques des cavités naturelles, le plus souvent au niveau de la gorge. L'adjonction, à ce tableau commun, de manifestations viscérales ou cutanées variables, détermine des formes cliniques diverses. L'évolution est tantôt aiguë, se terminant très souvent au milieu d'un syndrome hémorragique, tantôt subaiguë, et même chronique pouvant présenter des poussées évolutives et des rémissions successives.

Ces syndromes se présentent dans une foule de circonstances que nous analysons : infections diverses, généralisées ou locales — intoxications professionnelles ou thérapeutiques — carences alimentaires — rayons X et substances radioactives.

Les *recherches hématologiques* sont primordiales. Pour ce qui est des modifications quantitatives, l'anémie est à peu près constante, d'intensité variable, presque toujours isochrome ou hypochrome ; les plaquettes sont très souvent diminuées de nombre, ce qui contribue à donner lieu à un syndrome purpurique ; le nombre des globules blancs est assez variable : parmi les six cas que nous avons étudiés deux fois il y avait leucopénie (2.480 et 1.800), deux fois un taux normal (6.000 et 6.800), deux fois une hyperleucocytose (24.800 et 31.000) ; dans l'ensemble des cas cependant ces dernières formes sont les plus rares. Mais ce qu'il importe bien de savoir, c'est que ce n'est pas le degré de la leucopénie qui donne le pronostic, au moins dans une certaine mesure, mais plutôt sa persistance et son accentuation progressive. Ce sont les modifications qualitatives qui constituent les stigmates les plus caractéristiques. Elles peuvent se schématiser ainsi : 1° Diminution, relative et absolue, des éléments granuleux du sang, qui peut aller jusqu'à

leur disparition à peu près totale ; cette granulocytopénie n'a de valeur pronostique réelle que si elle se maintient et s'aggrave. Corrélativement il se produit une monocytose importante, et surtout une lymphocytose ; de telle sorte que le nombre de ces éléments non granuleux dépasse toujours le nombre normal par millimètre cube, même lorsqu'il y a leucopénie globale ; seuls les cas très fortement leucopéniques s'accompagnent d'une baisse, en valeur absolue, de la leucocytose non granuleuse. 2° Apparition de formes jeunes et de formes anormales. Cette production de formes jeunes peut s'observer, en une certaine mesure, dans la série rouge mais elle est loin d'y être constante, et reste toujours peu accusée. Le phénomène se rencontre surtout dans les lignées lymphocytique et monocytique, ce qui pourra poser des problèmes diagnostiques particuliers. Il peut même s'observer, mais assez rarement il est vrai, dans la série granulocytique ; mais il faudra se garder de considérer trop vite cet effort apparent de régénération comme l'indication d'un meilleur pronostic. Parmi les formes anormales, signalons les cellules d'irritation de Türk que nous avons fréquemment rencontrées ; les cellules de Rieder sont au contraire plus rares ; enfin, on remarque, dans la plupart des cas, diverses cellules de morphologie insolite que l'on groupe sous le nom de « cellules monocytoïdes » que nous décrivons ultérieurement en un chapitre commun aux diverses parties de ce mémoire ; quant aux mitoses, on n'en rencontre pas.

L'examen histologique des organes hémopoiétiques montre :

— une agénésie plus ou moins complète, parfois totale, de la granulocytopoièse.

— une déficience, en général moindre, des séries érythrocytique et thrombocytique.

— une hyperplasie corrélative lymphocytique et monocytique, qui se retrouve dans tous les organes, ganglions, rate, et moelle osseuse. Dans l'étude microscopique de cette dernière, il est indispensable, pour avoir une image exacte de l'hémopoièse, de faire des prélèvements au niveau des parties normalement actives, et, surtout, de les pratiquer en divers endroits

du squelette, car, même à l'état normal, les moelles rouge et blanche ne sont pas homogènes et ne présentent pas partout la même image.

Dans quelques cas, on peut constater des stigmates plus ou moins accusés d'une réaction plastique dans la série granuleuse.

Enfin on a pu rencontrer des moelles de cytologie presque normale, alors que la granulocytopénie était intense. Ces formes étaient en général bénignes et passagères, mais restaient sujettes aux rechutes.

Il semble donc exister une certaine correspondance entre le tableau clinique et l'image histologique, sans que l'on puisse cependant ériger cette remarque en loi générale, même avec les réserves qui concernent les prélèvements.

Les agranulocytoses sont donc, ou bien des myéloses simplement partielles portant électivement sur la série granuleuse (forme décrite par Schultz, qui est l'exception), ou bien des myéloses mixtes ou même totales, portant sur les autres lignées de l'hémopoièse médullaire. En même temps que la moelle osseuse se montre déficiente, il se produit une certaine excitation productrice de la lymphocytopoièse et de la monocytopoièse. Mais cette réaction, à son tour, peut s'effondrer, et on est alors en présence d'une déficience absolue, et généralisée à tout l'appareil leucopoiétique.

Dans le chapitre des *recherches expérimentales,* nous exposons les travaux réalisés chez l'animal et chez l'homme, qui portent sur les intoxications et les toxi-infections. Ces diverses recherches conduisent à des conceptions pathogéniques applicables à l'homme, que les constatations cliniques que nous avons faites nous permettent de considérer d'une façon critique. Cette étude nous amène à la conclusion suivante :

1° Il y a certaines formes qui sont secondaires à des infections focales, et à des septicémies primitives : ce sont les plus rares ;

2° Dans la majorité des cas, il s'agit d'intoxications connues ou inconnues (substances chimiques, toxines microbiennes, influences physiques). Ces intoxications, lentes et continues, amènent progressivement une déficience de la granulocyto-

poïèse. Dans un deuxième temps, l'organisme, dépourvu de ses moyens leucocytaires de défense, se laisse envahir par les germes variés de ses cavités naturelles, d'où la fièvre, les foyers de nécrose et les septicémies terminales ; celles-ci à leur tour, ajoutent leur action propre, entraînant une aggravation de la déficience hémopoïétique ;

3° Dans tous les cas, il faut tenir compte du comportement personnel, et de la réactivité de chaque individu.

Dans le chapitre du *traitement*, nous rassemblons les notions de prophylaxie et de thérapeutique, et détaillons les divers procédés qui ont été jusqu'ici proposés.

LES LEUCEMIES LEUCOPENIQUES ET LEURS CARACTERES DIFFERENTIELS D'AVEC LES AUTRES ETATS AGRANULOCYTAIRES

Les leucémies aiguës, lymphogènes, myéloïdes, monocytaires, les leucémies hémocytoblastiques plus ou moins aiguillées vers l'une ou l'autre de ces trois modalités, peuvent se présenter, surtout dans leurs formes leucopéniques, comme des hémopathies agranulocytaires, et simuler des agranulocytoses proprement dites.

Inversement, nous avons vu que certaines formes d'angines lympho-monocytaires ou d'agranulocytoses pouvaient s'accompagner de leucocytose relativement marquée avec formes jeunes ou anormales d'éléments blancs, tous phénomènes d'une interprétation fort délicate pour le diagnostic, et pouvant faire croire à une leucémie.

Voici trois exemples qui illustrent bien le problème qui se pose :

1° Un jeune homme de 19 ans présente un mauvais état général, un état infectieux de l'arrière-gorge, des gingivorragies, une polyadénopathie de volume moyen, une rate palpable ; sa formule sanguine est la suivante : 18.966 globules blancs par millimètre cube avec 63 lymphocytes, 6 monocytes et 31 polynucléaires neutrophiles pour 100 éléments. L'avenir

confirma le diagnostic envisagé en montrant qu'il ne s'agissait que d'une simulation de leucémie. (Cas publié par M. le Professeur Sabrazès en 1911.)

2° Une jeune fille de 24 ans, présente un état infectieux grave, une angine érythémato-pultacée avec fétidité de l'haleine, quelques petits ganglions, une rate palpable. La formule sanguine est la suivante : 27.900 globules blancs avec 6 monocytes, 4 polynucléaires neutrophiles et 90 cellules lymphoïdes pour cent (quelques lymphocytes de taille normale ou grande, pas de prolymphocytes, et surtout de grandes cellules à noyau clair, leptochromatique, finement réticulé, et à grand liseré cytoplasmique basophile). Le contexte, et surtout l'évolution, permirent d'établir le diagnostic d'agranulocytose ; mais il eut été impossible de se prononcer en ne tenant compte que de ce seul examen qui pouvait faire croire à une leucémie aiguë.

3° Un homme de 27 ans présente un état infectieux alarmant sans syndrome purpurique, avec une stomatite et une angine gangréneuse, une polyadénopathie de petit volume, et la formule sanguine suivante : 2.635.000 globules rouges et 6.000 globules blancs dont 74 cellules lymphoïdes (lymphoblastes et lymphocytes), 6 monocytes, 2 métamyélocytes et 18 polynucléaires neutrophiles. Les examens histologiques seuls permirent ultérieurement de classer ce cas dans les leucémies et non dans les agranulocytoses.

Il n'est donc pas douteux que le diagnostic des diverses hémopathies, qui font l'objet de ce travail, soulève assez souvent de très grandes difficultés, dont deux observations personnelles détaillées fournissent des exemples. Aussi nous a-t-il paru opportun de rassembler les arguments cliniques, hématologiques et anatomo-pathologiques qui doivent servir de fils conducteurs dans la discussion du diagnostic.

Arguments cliniques.

Le retentissement ganglionnaire est classiquement plus généralisé et plus marqué dans les leucémies. Il est vrai qu'il peut manquer dans les leucémies myéloïdes, et être peu marqué

dans certaines formes de leucémies lymphogènes. De plus, les néoformations hétérotopiques, lymphadénoïdes ou myéloïdes suivant les cas, ne se rencontrent que dans les leucémies ; il en est de même des douleurs osseuses spontanées ou provoquées, des déterminations tégumentaires ou « leucémides » aiguës ou subaiguës, des rétinites, des labyrinthites, du priapisme...

Arguments hématologiques.

Pour ce qui est des *modifications quantitatives*, on peut faire remarquer que la leucopénie s'accentue au fur et à mesure que la maladie évolue s'il s'agit d'une agranulocytose, tandis qu'elle se transforme finalement en une hyperleucocytose plus ou moins marquée, dans le cas d'une leucémie. Mais on ne saurait faire une règle générale de cette remarque : nous avons pu suivre, en effet, un cas de leucémie dont le taux des globules blancs était tombé tellement bas que l'établissement du pourcentage en était devenu impossible.

C'est plutôt dans les *modifications qualitatives* que l'on trouve les meilleurs éléments de différenciation. Dans les leucémies aiguës lymphogènes, le taux des lymphocytes atteint jusqu'à 98 % ; les prolymphocytes et les lymphoblastes y abondent, alors que les lymphocytes mûrs sont relativement peu nombreux ; et ces divers lymphocytes sont le plus souvent dépourvus de granulations azurophiles rouges, envacuolées, alors qu'ils en sont fréquemment chargés au cours des agranulocytoses et des angines lympho-monocytaires. Dans les formes habituelles des leucémies aiguës myélogènes, le diagnostic s'impose devant l'image sanguine si typique où la plupart des stades évolutifs de la lignée myéloïde sont représentés. Il peut au contraire hésiter dans les formes hémocytoblastiques et myelobastiques, dans lesquelles il existe un hiatus entre les cellules mères et les cellules filles et petites-filles. Jamais, cependant, on n'observe, dans l'agranulocytose, l'extraordinaire polymorphisme cellulaire propre aux leucémies, ni l'abondance relative, surtout nette dans les cas à évolution plus lente, des eosinophiles et des mastzellen ; et, si l'association d'une anémie également

très marquée est possible, celle-ci ne s'accompagne dans les agranulocytoses que de peu de formes jeunes et de normoblastes en particulier. Enfin la présence de cellules en mitose, ou de myéloblastes contenant des corps d'Auer, affirmera la nature leucémique. D'ailleurs, il ne faut pas perdre de vue que la tournure myéloïde de certains états agranulocytaires plastiques n'est habituellement que de faible degré et transitoire, en dehors des cas de leucémie.

Les leucémies monocytaires, enfin, ou tout au moins les états que l'on décrit sous ce vocable, de même que les épisodes monocytiques au cours des leucémies myéloïdes, prêtent également à confusion, par l'abondance des cellules monocytoïdes qu'ils présentent. Ils exigent, pour être consacrés, une observation prolongée de la maladie, et des examens hématologiques répétés.

Arguments anatomo-pathologiques.

Dans les leucémies, les organes hémopoiétiques se montrent en hyperplasie, et les divers organes et tissus eux-mêmes montrent aussi de tels foyers générateurs ; il en est de même dans les formes leucopéniques, tandis que, dans les agranulocytoses, c'est la déchéance qui domine. Du moins, en est-il ainsi dans la plupart des cas. Mais il est des formes d'agranulocytose plastique, dans lesquels l'interprétation est plus délicate ; ce type de moelle plastique n'atteint cependant jamais le degré d'hyperplasie quasi-néoplasique représentatif des leucémies.

On a également signalé des infiltrations lymphocytiques dans certains organes, au cours des agranulocytoses, en particulier dans les espaces de Kierman. Mais en y regardant de près, ce sont là des cellules lymphocytaires essaimées et non agminées, et on ne trouve rien de pareil dans les autres tissus et organes. Enfin, le tissu réticulo-endothélial est également sollicité dans les leucémies et dans les agranulocytoses, avec des différences cependant. C'est ainsi que cette hyperplasie est généralisée à tout l'organisme, dans le cas de leucémie, au point de déborder les organes hémopoiétiques, et d'avoir sa répercussion parfois dans la totalité du S. R. E., variant de localisation suivant la qualité de la leucémie, et d'aller jusqu'à

intéresser le tissu conjonctif lâche où elle est à l'origine des formations hétérotopiques périvasculaires que l'on peut rencontrer. De plus, si, dans les deux éventualités, c'est bien l'activité des cellules réticulo-endothéliales qui se réveille, cette exaltation fonctionnelle n'aboutit pas au même résultat : dans les leucémies, ces cellules sont aiguillées vers la formation d'hémocytoblastes ou d'hémohistioblastes qui se multiplient par mitose pour leur propre compte, ébauchant des différenciations dans le sens de l'espèce ; dans les agranulocytoses, au contraire, on voit des cellules se mobiliser et passer directement et sous forme d'éléments monocytoïdes dans le sang circulant. C'est encore un caractère par lequel les agranulocytoses s'apparentent aux divers états pathologiques inflammatoires, tandis que les leucémies se rapprochent des néoplasies. Ce caractère réactionnel du tissu réticulo-endothélial, propre aux agranulocytoses, peut devenir un caractère de labilité ; après le tissu granulocytopoiétique, puis le tissu lymphocytopoiétique, le tissu réticulo-endothélial peut, à son tour, sombrer sous les effets des processus toxiques et infectieux. Au contraire, dans les leucémies, même au cas de septicémies massives terminales, la toxi-infection est incapable d'inhiber définitivement le processus déchaîné d'hyperplasie des cellules réticulo-endothéliales et des éléments sanguins matriciels qui en dérivent.

C'est là un caractère qui témoigne de la parenté des leucémies avec les néoplasies.

Intra-vitam, on peut déjà se rendre compte de l'état des organes hémopoiétiques, au moins dans une certaine mesure, par une série d'épreuves techniques qui sont : la ponction de la rate, la splénocontraction à l'adrénaline, l'enrichissement d'échantillons de sang, et surtout le prélèvement de moelle sternale ou tibiale. La ponction sternale, intéressant une moelle normalement active, a beaucoup moins de valeur démonstrative pour le diagnostic des leucémies que le prélèvement d'une moelle normalement blanche comme la moelle diaphysaire d'un os long (tibia par exemple). D'autre part, la ponction d'une grosse rate est plus démonstrative d'une leucémie existante que la ponction sternale.

VUE D'ENSEMBLE
SUR LES DIVERSES HEMOPATHIES AGRANULOCYTAIRES

Formes de passage entre les agranulocytoses proprement dites et les leucémies.

Dans l'exposé précédent, nous avons laissé soupçonner l'existence de formes dans lesquelles les images cytologiques de la moelle osseuse et du sang sont tellement comparables qu'il est très difficile de se prononcer, même post-mortem et toutes pièces en mains, sur l'entité nosologique, agranulocytose proprement dite ou leucémie.

Certes, il existe des leucémies qui, pendant un certain temps, évoluent sous le masque de l'agranulocytose. Mais à leur côté, il nous paraît certain qu'il existe de véritables formes de passage, c'est-à-dire des agranulocytoses vraies qui évoluent vers les leucémies et commencent à en prendre le masque ; et si certains de ces malades n'étaient pas emportés prématurément par le haut degré des infections microbiennes secondaires, ils eussent peut-être pu verser dans la leucémie aiguë, subaiguë ou chronique. D'autres auteurs (Jimenez de Asua, Molina et Hugues) admettent aussi ces formes de transition. Henschen estime possible la transformation d'éosinophilies, purement réactionnelles à l'origine, en leucémies à tournure éosinophilique ; et M. le Professeur Sabrazès a vu une lymphogranulomatose maligne, avec forte éosinophilie sanguine, tourner à une énorme agressivité des tissus ganglionnaires et périganglionnaires, et à un état leucémoïde à éosinophiles (800.000 globules blancs, et plus de 50 p. 100 d'éosinophiles).

D'ailleurs l'expérimentation, comme l'observation clinique, milite en faveur de cette conception, en montrant que les mêmes causes peuvent produire les deux états (composés arsenicaux — composés benzoliques — substances radioactives).

Il est probable que l'intoxication, ou l'infection, qui cause l'agranulocytose, peut évoluer dans deux directions : chez certains sujets, c'est un effondrement par myélo-toxicose qui se

produit sans grande capacité de régénération, ou avec de faibles velléités de ce genre, se manifestant plutôt dans la lymphomonocytogénèse que dans la myélogénèse ; chez d'autres, le drame peut être le même au début, mais une réaction compensatrice s'ébauche, le processus de régénération s'exalte, « dépassant le but », suivant le mot de M. le Professeur Sabrazès au Congrès de Médecine de Lille de 1899 : dès lors c'est, non pas un cancer du sang comme on le croyait auparavant, mais une hyperplasie maligne des tissus hémopoiétiques confinant au cancer, une leucémie.

***

Pour terminer cette étude sur les hémopathies agranulocytaires, nous avons adjoint deux chapitres :

L'un traite du « *Terrain et des prédispositions individuelles* », question d'ordre très général et que l'on a retrouvée dans les trois grandes catégories d'hémopathies agranulocytaires. Nous y analysons les divers aspects du problème : les prédispositions physiologiques (tenant à l'âge, ou à des modifications endocriniennes ou humorales), les prédispositions congénitales, et les prédispositions acquises, d'origine toxique, infectieuse ou carentielle.

L'autre chapitre traite des « *Monocytes et cellules monocytoïdes* », dont l'existence, dans les diverses formes des états agranulocytaires, soulève des difficultés de diagnostic et prête à confusion. Aussi avons-nous tenté de grouper en un chapitre commun, les images le plus couramment rencontrées, en donnant les caractéristiques morphologiques et tinctoriales susceptibles d'aider à leur identification : cellules endothéliales, vasculaires ; cellules réticulo-endothéliales, monocytes, monoblastes ; cellules des leucémies monocytaires.

Dans un *addendum*, nous attirons enfin l'attention sur les « syndromes d'anémie avec leuco-érythroblatose » ; et sur les réticulo-endothélioses, dont on trouvera une bibliographie succincte dans un travail de Dustris (*Bull. Acad. royale de Belgique*, n° 10, 1938).

Le test, pour l'étude expérimentale de ces *réticulo-endothélioses*, est la rate de la souris blanche (Sabrazès, Bideau, Mauzé et Gineste) (*Gazette hebd. des sc. méd. de Bordeaux*, n° 28, 2 fig., 1938).

Il semble bien établi depuis les publications de Lévine (*Folia haematologica*, 1934), de Foord (*J.A.M. Ass.*, 101, 1903), de Roversi et Salaris (*Haematologica*, fasc. IX, 1938, bibliographie) qu'il existe une *réticulo-endothéliose leucémique* qui ne se confond pas avec la leucémie monocytique.



Dans la partie supérieure de la préparation, groupe de 2 cellules : un leucoblaste, et un myéloblaste pro-neutrophile avec noyau myélocytaire, granulations azurophiles dans le cytoplasma, pas de granulations neutrophiles. Le leucoblaste contient un corps d'Auer envacuolé, petit, trapu.

En dessous, et à gauche, cellule lymphoïde à noyau nucléolé, noyau dont la morphologie tend vers celle du noyau myélocytaire malgré la présence de nucléoles. Corps d'Auer envacuolé.

En bas, à gauche, groupe de 3 cellules, 2 leucoblastes : 1 à noyau spongoïde, un peu incisuré, avec corps d'Auer libre dans le protoplasma. Le 2e présente un noyau un peu accidenté sans nucléole. Corps d'Auer. Le 3e, à noyau un peu spongoïde incisuré, sans nucléole, ni granulations azurophiles, ne contenant pas de corps d'Auer.

En haut, à droite, leucoblaste avec corps d'Auer. Au-dessous, leucoblaste avec corps d'Auer perpendiculaire au noyau et quelques granulations azurophiles. A côté, cellule type Rieder.

Au-dessous, 2 leucoblastes avec corps d'Auer, à noyau spongoïde surtout celui de droite.

(Fort grossissement).

CHAPITRE II

RECHERCHES CLINIQUES ET EXPÉRIMENTALES

SUR LA

GLYCO-RÉGULATION ET LE DIABÈTE SUCRÉ

I

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES ET CLINIQUES
SUR L'

EXPLORATION FONCTIONNELLE DU PANCREAS ENDOCRINE.

(*Laboratoires de Médecine Expérimentale et d'Histologie :* Professeurs E. AUBERTIN et A. LACOSTE. *Service de Clinique Médicale :* Professeur P. MAURIAC.)

Ces recherches ont fait l'objet des publications suivantes :

1° **Etude de l'hypoglycémie alimentaire post-hyperglycémique chez le chien normal.**
(En collaboration avec MM. les Professeurs E. AUBERTIN et A. LACOSTE). *C. R. Société de Biologie,* T. CXX, p. 1.107, 1935.

2° **De l'exploration fonctionnelle du pancréas endocrine au cours des diabètes sucrés.**
(En collaboration avec M. le Professeur P. MAURIAC). *Paris Médical,* 4 juillet 1936.

3° **L'exploration fonctionnelle du pancréas interne, à l'état normal, dans le diabète sucré, dans le diabète du jeûne, et après insulinisation prolongée. (Etude expérimentale et clinique).**
Thèse de Médecine, Bordeaux (Delmas, éditeurs, 1936).

APERÇU GENERAL.

Nombreuses sont les épreuves qui ont été proposées comme tests d'exploration fonctionnelle du pancréas endocrine. Elles peuvent être classées, nous a-t-il semblé, en trois catégories; les unes cherchant à apprécier l'insulinémie de base, tandis que les autres mesurent l'insulinémie réactionnelle de réponse à une excitation donnée, le troisième groupe comprenant des tests divers basés chacun sur un principe particulier.

Dans le premier groupe entrent : *la mesure de la glycémie basale — la mesure de l'indice chromique résiduel — la mesure du quotient respiratoire — la mesure de l'écart glycémique capillaire veineux — le dosage de l'insuline circulant dans le sang.* Les notions, aujourd'hui solidement établies, permettent de dénier toute valeur à la première de ces épreuves, car le taux de la glycémie à jeun représente un équilibre dont la fonction pancréatique interne n'est qu'un des facteurs. La deuxième épreuve qui s'adresse à la partie carbonée de l'indosé plasmatique, est peut-être plus sensible que la première dans le dépistage d'un trouble glyco-régulateur, mais elle n'en décèle pas plus l'origine langerhansienne éventuelle. La mesure du quotient respiratoire ne peut servir à mesurer l'insulinémie, puisque des expériences de ces dernières années il paraît bien se dégager cette notion, jusque là mal établie, que l'insuline n'intervient pas directement dans la glyco-combustion, mais ne fait « qu'orienter le métabolisme vers l'utilisation des glucides » (Delaunay). En ce qui concerne la mesure de l'écart glycémique capillaire-veineux, la situation est moins claire et les acquisitions contradictoires ; il semble cependant que, si l'insuline intervient bien dans le déterminisme de cet écart glycémique, elle n'est pas toutefois le seul facteur conditionnant le phénomène. Enfin, la mesure *directe* de l'insuline en circulation échappe, de ce fait, à toutes les critiques de principe, mais elle se heurte à des difficultés de réalisation pratique qui rendent cette méthode inutilisable en dehors des laboratoires d'expérimentation.

Le deuxième groupe est constitué par une série d'épreuves qui consistent, toutes, à provoquer une réponse insulinique en déterminant une excitation donnée du tissu insulaire ; plusieurs substances se sont montrées capables d'exciter les formations langerhansiennes, parmi lesquelles on peut citer : l'acide chlorhydrique mis en contact de la muqueuse duodénale, la sécrétine, l'incrétine, les extraits parathyroïdiens, la pancréato-stimuline, les excitants du pneumogastrique ; mais c'est surtout à l'hyperglycémie, véritable excitant physiologique, que l'on a habituellement recours. A cette hyperglycémie l'organisme répond par une décharge d'insuline (Zunz et La Barre), dont le taux mesurera évidemment la valeur fonctionnelle du pancréas endocrine. C'est dans ce but qu'ont été proposées les diverses épreuves que nous groupons ici. Parmi ces épreuves, trois sont les homologues de celles décrites dans le premier groupe ; comme telles, elles se heurtent soit aux objections de principe, soit aux difficultés pratiques précédemment signalées. Ce sont : *la mesure de l'écart glycémique capillaire-veineux après absorption de glucose — la mesure du quotient respiratoire après absorption de glucose — la mesure de l'action hypoglycémiante du sang circulant après ingestion de glucose.*

Les autres tests (épreuve de Depisch et Hasenohrl — épreuve de Staub-Traugott — épreuve de Hirschlorn-Selinger) sont des variantes de l'épreuve plus générale de la *« tolérance aux glucides »*.

Dérivant de l'épreuve de la glycosurie alimentaire de Colrat, précisée dans le test d'hyperglycémie alimentaire de Baudouin, elle consiste à suivre l'évolution de la glycémie à la suite d'administration de glucides. La courbe glycémique ainsi obtenue permettrait, par certains de ses caractères, d'apprécier la réponse pancréatique.

Dans la troisième catégorie, nous groupons des épreuves de principes divers : *l'examen séro-interférométrique — les épreuves de saturation — l'épreuve d'hypoglycémie insulinique — l'épreuve d'hyper-hypoglycémie provoquée.*

La méthode de Hirsch, dérivée des théories d'Abderhalden sur les ferments de défense, ne paraît pas solidement fondée

dans son principe ; d'où le caractère relatif des indications qu'elle fournit.

Les épreuves de saturation dérivent des travaux de Woodyatt, de Wierzuchowski, et de leurs élèves. Lorsqu'on soumet un chien à une injection intraveineuse de solution glucosée, apportant par kg. et par heure une quantité progressivement croissante de glucose, on observe, entre autres choses, que : 1° La glycosurie apparaît pour un apport de 1 g.kg.-heure et représente alors 0,4 p. 100 de la quantité injectée ; par la suite cette glycosurie augmente et atteint la proportion de 50 p. 100 de la quantité introduite pour un apport de 8 g.kg.-heure ; 2° A la vitesse d'apport de 6 g.kg.-heure, il se fait un équilibre entre l'apport, l'assimilation et l'élimination ; au-dessus de ce taux, tout glucose administré l'est en pure perte, sans que le métabolisme en ait été modifié. C'est le « diabète par surabondance » de Wierzuchowski. Ainsi, expérimentalement, cette méthode permettrait d'étudier la tolérance maxima de l'organisme vis-à-vis du glucose. Mais dans ces possibilités maxima, il est bien difficile de dire quelle est la part qui revient au pancréas endocrine.

L'application de l'épreuve d'hypoglycémie insulinique de Radoslaw-Sendrail à l'exploration fonctionnelle du pancréas endocrine peut paraître paradoxale. Cependant, l'étude expérimentale de cette question a permis à E. Aubertin et R. Castagnou de dégager des notions intéressant ce sujet, mais dont l'application clinique se heurte à bien des difficultés.

Enfin l'épreuve d'hyperhypoglycémie provoquée de Koref et Regler est une épreuve hybride qui tient à la fois de l'épreuve de Radoslaw et de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée.

Telles sont les diverses épreuves qui ont été proposées, bien avant la découverte de l'insuline pour certaines d'entre elles. Elles ont été, l'une après l'autre, discutées et plus ou moins discréditées ; ce qui tient, avant tout, à ce qu'elles traduisent, pour la plupart, l'état de la glyco-régulation dans son ensemble, plutôt qu'elles n'apprécient le comportement du pancréas interne en particulier. Il est certain que les épreuves directes (mesure de l'action hypoglycémiante du sang circulant soit à l'état de base, soit après ingestion de glucose) sont les plus sûres ; mais en l'absence de méthodes chimiques

de dosage, elles restent pour le moment inutilisables en pratique courante. A un autre point de vue, des trois catégories d'épreuves, ce sont celles du deuxième groupe qui nous ont paru les plus instructives du fait qu'elles sollicitent la fonction insulinique et en apprécient ensuite les qualités; la réponse langerhansienne à l'excitation donnée est mesurée indirectement en recherchant les effets que l'on attribue à l'hormone pancréatique: parmi ceux-ci un seul est constant et indiscutable, qui est la baisse du taux glycémique de la circulation générale. C'est pourquoi l'épreuve de la tolérance au glucose nous a semblé, en l'état actuel, la meilleure, parce qu'elle est précisément basée sur cet effet. Aussi l'avons-nous étudiée en détails.

Cette épreuve consiste à suivre l'évolution de la glycémie à la suite d'administration de glucides. Les essais ont été multiples portant sur la qualité des glucides, sur leur quantité (10 à 150 g.), sur la voie d'introduction. Habituellement on emploie les voies veineuse et buccale en expérimentation animale, la voie buccale en clinique humaine. Dans tous les cas d'ailleurs, la courbe obtenue, à l'état normal, présente les trois phases possibles suivantes: phase d'hypoglycémie préhyperglycémique, phase d'hyperglycémie, phase d'hypoglycémie post-hyperglycémique. Cette épreuve a été largement utilisée comme test d'exploration de la glyco-régulation; certains auteurs sont allés plus loin et ont pensé trouver dans certaines particularités de la courbe des indications sur le fonctionnement du pancréas endocrine. C'est ainsi que Depisch et Hasenohrl ont préconisé l'étude de la partie descendante de la phase hyperglycémique et plus particulièrement la phase d'hypoglycémie post-hyperglycémique. D'autres épreuves représentent des variantes, basées sur le principe de l'effet Staub, ce sont les épreuves de Staub-Traugott et de Hirschlorn-Selinger.

(*Effet Staub :* la grandeur de l'hyperglycémie n'est pas proportionnelle à la quantité de glucose ingérée; et la répétition des doses (ingestion de 10 g. toutes les demi-heures) n'augmente pas cette hyperglycémie; au contraire, on observe une diminution de cette hausse glycémique, et parfois même, une hypoglycémie paradoxale.)

L'analyse des divers travaux expérimentaux consacrés à l'épreuve de la tolérance au glucose utilisée en tant que test d'exploration fonctionnelle du pancréas endocrine, nous a montré que des divergences profondes subsistent encore concernant l'existence et la signification des diverses phases de la courbe. C'est pourquoi nous nous sommes proposés d'étudier spécialement l'influence du facteur pancréatique dans le déterminisme de la courbe pour tâcher de mettre ainsi en évidence expérimentalement ce qui lui revient en propre. Dans ce but nous avons effectué l'épreuve chez le chien normal, le chien totalement ou partiellement dépancréaté, le chien porteur d'un transplant de Hédon. Avant d'en donner et d'en préciser les résultats, il nous paraît indispensable d'exposer quels sont les mécanismes physiologiques mis en jeu dans cette épreuve. L'introduction orale d'une solution glucosée met en branle toute une série de phénomènes que l'on peut résumer chronologiquement comme suit :

1° Réflexe hyperglycémiant, agissant par glycogénolyse hépatique, déclenché par le passage de la solution glucosée dans les voies digestives supérieures ; 2° Vague hypoglycémiante due à la sécrétine que libère l'arrivée du chyme dans le duodénum : action hypoglycémiante dont les modalités ont été bien mises en lumière par La Barre ; 3° Le glucose est ensuite absorbé par la muqueuse intestinale, puis pénètre dans la voie porte ; le foie intervient alors par sa fonction glycogénopexique ; 4° Dès que le taux glycémique de la circulation générale monte au-dessus de la normale, il y a mise en jeu des divers mécanismes tendant à la rabaisser : frénation des sécrétions hyperglycémiantes, élimination rénale éventuelle, combustion tissulaire, mise en réserve, stockage lacunaire, variations de l'hydrémie, tous facteurs qui joueront jusqu'au rétablissement de l'équilibre glycémique, que parfois ils dépassent en sens contraire ; 5° Alors interviennent les hormones hyperglycémiantes mises en sommeil jusque là. Elles agissent par l'intermédiaire du foie qui fournit les matériaux glycogéniques nécessaires pour que le taux glycémique soit définitivement rétabli. Dans ce complexe, l'insuline ne paraît intervenir directement ni dans le stockage lacunaire (Soula et son école), ni dans la glycocombustion qu'elle ne fait qu'orienter

(Delaunay), mais très vraisemblablement dans la glycogénopexie, malgré certaines observations contradictoires. De toutes façons d'ailleurs, *on voit que deux systèmes hypoglycémiants interviennent dans le mécanisme de la glycorégulation :* l'insuline et le système extra-insulinien ; dualité qui constitue une notion de première importance qu'il ne faut pas perdre de vue dans l'interprétation des faits. Cependant, il est classiquement admis que c'est la régulation insulinienne qui prédomine, du moins à l'état normal.

RECHERCHES CHEZ L'ANIMAL.

Nos recherches personnelles ont tout d'abord consisté à étudier l'épreuve chez le chien à l'état normal et dans des conditions expérimentales bien déterminées et toujours reproduites. L'exploration de quatorze chiens nous a permis d'établir le comportement normal de l'animal, ainsi que les caractères et les accidents évolutifs des courbes. Puis nous avons effectué l'épreuve : 1° Chez un chien totalement dépancréaté ; 2° Chez un chien dépancréaté porteur d'une greffe de Hedon, et chez un chien partiellement dépancréaté ; 3° Chez trois chiens à pancréas lentement atrophié à la suite d'une ligature et d'une section des canaux excréteurs datant de 6 mois, 7 mois et 16 mois respectivement.

De nos propres observations et des résultats antérieurement acquis, interprétés dans l'esprit de l'exposé physiologique précédent, il nous a paru possible de dégager les notions générales suivantes : *a)* L'action du facteur pancréatique se fait sentir sur la totalité de la courbe ; l'analyse de cette action permet de dresser des schémas du fonctionnement langerhansien, toutes choses étant égales par ailleurs ; *b)* Mais il ne faut pas oublier que la courbe représente en réalité une résultante d'actions diverses ; ce qui montre qu'aucune des trois phases n'est sous la dépendance unique de la fonction insulinienne qui, toutefois, prédomine de l'hyperglycémie maxima à l'hypoglycémie maxima.

Un phénomène nous est apparu cependant de nature spécifiquement insulinienne à l'état normal tout au moins : c'est la production de l'hypoglycémie post-hyperglycémique ; mais

malheureusement la durée et l'intensité de cette phase ne dépendent pas uniquement des qualités de la réponse pancréatique. Il s'ensuit que, pour ce qui nous intéresse, la phase hypoglycémique, qui représente la partie principale, ne doit être étudiée qu'en rapport avec les autres phases : *la courbe demande à être interprétée dans son ensemble et non point dans une de ses parties isolément ;* cette notion est pour nous fondamentale. Les courbes qui ne reviennent pas au taux d'équilibre après avoir dessiné des fluctuations diverses (courbes incomplètes) ne nous paraissent pas pouvoir être interprétées.

Un point très important doit être maintenant précisé : nous pensons, en effet, que, pour que l'on puisse parler de « phase hypoglycémique », il ne suffit pas que la courbe descende en dessous du taux glycémique de départ, mais il faut de plus qu'elle remonte et se stabilise au taux d'équilibre, dessinant donc une « *poche hypoglycémique* ». Cette condition est indispensable, et pourtant elle n'est souvent pas remplie. C'est là une difficulté à laquelle on se heurte, non point à l'état normal où la glycémie basale marque un taux pratiquement constant, mais dans les états expérimentaux divers, en particulier l'état diabétique par pancréatectomie, où il n'est pas facile d'obtenir un taux glycémique de base invariable, ce qui pourtant est une condition indispensable. Nous ne pouvons développer ici ce point, mais faisons observer que l'équilibre glycémique avait été réalisé spontanément chez le chien auquel se rapporte la courbe montrant la disparition de la phase d'hypoglycémie post-hyperglycémique après pancréatectomie. (Figure 1.)

D'autre part, si la présence d'une telle phase d'hypoglycémie post-hyperglycémique traduit l'existence d'une fonction insulinienne, son absence ne signifie pas forcément l'inexistence de cette fonction.

Cependant certains auteurs, peut-être avec raison, font jouer un rôle très important aux facteurs hypoglycémiants extra-pancréatiques ; on peut dès lors se demander si ces derniers, à eux seuls, ne peuvent déterminer cette phase hypoglycémique. Pour le moment, aucune démonstration n'en a été vraiment apportée, et nous croyons, au contraire, pouvoir con-

clure que, à l'état normal, seule la fonction langerhansienne s'en montre capable. L'avenir nous apprendra si la physiopathologie infirme ou au contraire autorise à généraliser cette conception.

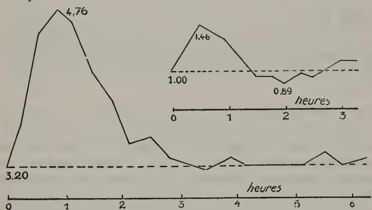


Fig. 1. — Courbes de tolérance au glucose obtenues chez le même chien, avant (en haut et à droite), et 27 jours après pancréatectomie.

RECHERCHES CHEZ L'HOMME.

Nous avons alors appliqué ces notions à l'étude de l'homme.

Trois sujets normaux, et quinze diabétiques divers ont été ainsi explorés; chez les uns, l'épreuve a été pratiquée une seule fois; chez d'autres, elle l'a été à deux ou trois reprises; chez tous, les conditions d'exploration étaient les mêmes, calquées sur celles qui avaient été réalisées en expérimentation, et toujours identiquement reproduites; dans tous les cas, enfin, les sujets étaient en équilibre depuis déjà au moins plusieurs jours, au moment de l'épreuve.

Sur la base des résultats enregistrés dans ces conditions, nous avons conclu que les courbes obtenues chez les diabétiques ne sont pas toutes du même genre, et qu'elles peuvent être groupées en trois types:

Type I : Après une phase hyperglycémique plus forte et plus longue qu'à l'état normal, le taux glycémique redescend à des valeurs inférieures au taux de départ; mais l'observation, insuffisamment prolongée (bien qu'ayant duré de 4 à 6 heures) ne permet pas de connaître l'évolution ultérieure du tracé. Les cas de ce type sont les plus fréquents.

Type II : Après une phase hyperglycémique de même allure, le taux glycémique atteint des valeurs inférieures à la valeur initiale, puis remonte et se stabilise enfin autour du taux de départ.

Type III : Après une phase hyperglycémique comparable aux précédentes, la glycémie ne descend que lentement et rejoint tangentiellement la valeur de départ. Ces deux derniers types ne sont que rarement réalisés, le type II tout particulièrement.

Les considérations, qui ont été développées à la suite du chapitre expérimental précédent, indiquent que la lecture des courbes du type I est impossible, puisqu'on manque du tracé glycémique comparatif. Seuls, les types II et III peuvent être analysés, puisque la stabilisation finale de la glycémie permet d'établir, conjuguée avec le taux initial, une base de comparaison. Ces types sont donc analysables, c'est-à-dire qu'il est possible de fournir, d'une façon précise et exacte, les caractères des trois phases des courbes.

Mais peut-on en déduire l'état fonctionnel du pancréas endocrine ? Cela ne nous paraît pas légitime, au moins dans la majorité des cas, sinon dans tous. C'est là, d'ailleurs, une conclusion qui s'applique à bon nombre d'explorations fonctionnelles, pour lesquelles il est très difficile, sinon impossible pratiquement, d'appliquer à la clinique humaine les notions que l'expérimentation animale avait permis d'établir. Ceci vient sans doute de ce que celle-ci est comme un théorème, dont l'exploration clinique est non seulement une application mais aussi la réciproque : et c'est ce qui en limite la valeur utilitaire, car, dans la réciproque, nous sommes loin d'être maître des facteurs divers qui, finalement, interfèrent.

Seule, avons-nous vu, la production de l'hypoglycémie post-hyperglycémique paraît d'essence purement insulinique, mais non ses modalités de production ; de même que son absence ne prouve pas forcément l'inexistence de la fonction langerhansienne. Or, nous venons de voir que les cas sont rares, dans lesquels on puisse justement affirmer la présence de cette phase du tracé. Enfin, poussant plus loin l'étude analytique, on aurait pu penser, dans ces quelques cas tout au moins, trou-

ver, dans cette modification, une indication sur l'origine pancréatique ou non pancréatique du trouble diabétique. Là encore il n'en est rien, et la seule déduction légitime qu'on puisse en tirer nous paraît concerner la part que prend le pancréas endocrine dans le syndrome, mais non le rôle causal originel qu'il peut y jouer.

Nous avons pensé obvier en partie aux objections précédentes, en opérant de la façon suivante qui semble permettre d'apprécier l'état organique dans lequel se trouve le pancréas endocrine.

Après avoir effectué une première courbe de tolérance au glucose avant toute thérapeutique, nous mettions le sujet à un traitement mixte régime-insuline, aussi exactement équilibré que possible, pendant trois à cinq semaines, époque où nous pratiquions une deuxième épreuve de tolérance au glucose. Ne tenant compte que des courbes complètes, deux éventualités sont apparues : ou bien la courbe ne se modifiait pas et l'absence d'hypoglycémie post-hyperglycémique persistait ; ou bien elle se transformait, montrant alors une phase de Depisch et Hasenohrl. Dans le premier cas, nous pensons être en face de pancréas très gravement lésés anatomiquement ; tandis que, dans le deuxième cas, nous aurions affaire à des pancréas, fonctionnellement déficients lors du premier examen, mais encore capables de restaurer en partie leur fonction insulinienne, donc non irrémédiablement lésés.

Ces déductions se basent sur une série de recherches expérimentales, qui donneront lieu à un développement ultérieur plus complet, et dont voici, en résumé, les enseignements nécessaires à la compréhension de l'exposé actuel. Ces recherches ont trait à l'action des injections répétées d'insuline sur l'état anatomique et fonctionnel du pancréas endocrine.

Injectant à cinq chiens, biquotidiennement, au début de chacun des repas, cinq unités d'insuline sous la peau pendant des périodes variant de 1 à 14 mois suivant l'animal, nous avons d'une part retrouvé l'hyperplasie insulaire, signalée déjà par certains auteurs et surtout nette dans les premières semaines où l'on trouve une grande multiplication d'îlots de toutes dimensions et de grandes plages de remaniement acino-insulaire diffus. Nous avons montré, d'autre part, que cet

hyperinsularisme (richesse du pancréas en tissu insulaire) correspondait bien à un hyperinsulinisme (richesse du pancréas en insuline), mais qu'il n'était pas contemporain d'une hyperinsulinémie (richesse en insuline du sang circulant) : le pancréas endocrine se montre en effet non en hyperfonctionnement, mais en dysfonctionnement avec décharge insulinique forte, mais retardée. L'hyperplasie insulaire n'est pas ici un signe d'hyperfonctionnement insulinien, qu'aurait déterminé cette sorte d'opothérapie spécifique représentée par le traitement insulinique, comme certains auteurs l'ont prétendu ; elle paraît au contraire traduire un engorgement de l'organe sous l'influence de l'apport d'insuline exogène.

Nous avons donc pensé que la réduction complète du syndrome diabétique, grâce à une thérapeutique insulinienne suffisante et bien répartie de façon à supprimer toute surcharge glycémique, devait, du même coup, supprimer le surmenage auquel était soumis le tissu langerhansien, et, par voie de conséquence, permettre à cet organe de panser ses lésions, et de restaurer sa sécrétion hormonale, et sa charge en insuline, au prorata de ses lésions bien entendu. De là les conclusions ci-dessus exposées.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES ET CLINIQUES CONCERNANT L'

ACTION DES INJECTIONS REPETEES D'INSULINE SUR L'ETAT STRUCTURAL ET FONCTIONNEL DU TISSU LANGERHANSIEN.

(*Laboratoires de Médecine Expérimentale et d'Histologie :* Professeurs E. AUBERTIN et A. LACOSTE.
Service de Clinique Médicale : Professeur P. MAURIAC.)

Ces recherches ont fait l'objet des publications suivantes :

1° **Contribution à l'étude expérimentale et clinique de l'excitation fonctionnelle du pancréas endocrine.**
Mémoire déposé, en 1935, pour le concours de la Médaille d'Or de l'Internat des Hôpitaux de Bordeaux (Section de Médecine).

2° **Action des injections répétées d'Insuline sur l'état histologique du pancréas endocrine, et sur sa teneur en insuline, chez le chien normal.**
(En collaboration avec MM. les Professeurs E. AUBERTIN et A. LACOSTE). *C. R. Soc. Biologie*, T. CXXI, p. 239, 1936.

3° **Recherches sur l'état de réactivité fonctionnelle du pancréas endocrine chez des chiens soumis pendant longtemps à des injections bi-quotidiennes d'insuline.**
(En collaboration avec MM. les Professeurs E. AUBERTIN et A. LACOSTE). *C. R. Soc. Biologie*, T. CXXI, p. 241, 1936.

4° **Action des injections répétées d'insuline sur l'état structural et fonctionnel du tissu langerhansien (Etude expérimentale et clinique).**
(En collaboration avec MM. les Professeurs E. AUBERTIN et A. LACOSTE). *Annales de Médecine*, T. XLIII, N° 4, p. 253-284, 1938.

Un certain nombre d'auteurs, à la suite de Muggia (1924) avaient étudié l'action des injections d'insuline sur le pancréas. Dans l'ensemble, ces recherches s'accordaient à prouver que les injections faibles et répétées d'insuline produisent, au bout de quelques jours de traitement, une hyperplasie des ilots de Langerhans.

Mais, dans tous ces travaux, les auteurs n'avaient eu en vue que le côté morphologique du problème, et ne s'étaient occupés que des modifications structurales. Or il est clair que ces réactions histologiques n'impliquent pas forcément une variation de même sens et proportionnelle, de l'activité endocrine du pancréas ; et pourtant, c'est cette activité physiologique qui, finalement, importe dans le déterminisme du comportement de l'individu.

Il convenait donc de parfaire les recherches antérieures, dans ce sens. C'est à ce problème bien déterminé que nous avons essayé d'apporter une contribution personnelle, basée sur des contrôles histologiques et physiologiques simultanés.

Les expériences ont porté sur cinq chiens (n° 1, 2, 3, 4, 37). Les conditions d'expérimentation furent les suivantes. Les animaux étant mis, depuis 8 jours au moins, au régime standard auquel ils sont restés soumis pendant toute la durée de l'expérience, les biopsies du pancréas au niveau de la tête et de la queue furent effectuées. Puis les chiens reçurent, deux fois par jour, cinq unités d'insuline sous la peau. On leur donna ensuite, chaque fois, la moitié de leur ration quotidienne (300 gr. de viande et 300 gr. de pain, au total). Le chien n° 1 fut traité pendant 143 jours ; le chien n° 2 pendant 93 jours ; le chien n° 3 pendant 141 jours ; le chien n° 4 pendant 406 jours ; le chien n° 37 pendant 340 jours.

I. — Résultats de nos recherches.

Etant donné le but de nos recherches, nous nous sommes attachés à étudier parallèlement l'action de l'insulinisation prolongée sur trois ordres de faits : la structure du pancréas, sa teneur en insuline, et son état fonctionnel apprécié par l'épreuve de la tolérance au glucose.

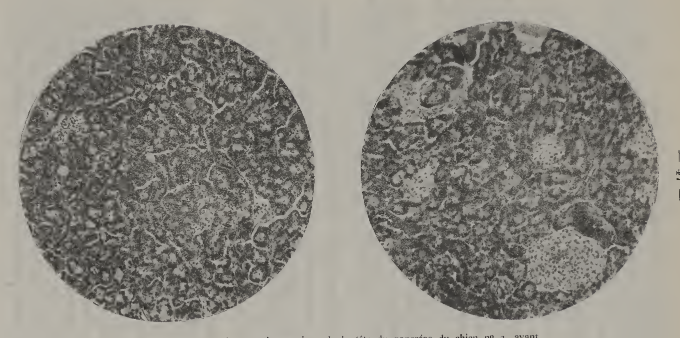


Fig. 2 et 3. — Aspect microscopique de la tête du pancréas du chien n° 2, avant (fig. 2) et après (fig. 3) trois mois d'insulinisation (grossissement : 150).

1° Modifications structurales du pancréas :

Macroscopiquement, nous n'avons rien remarqué de notable. Microscopiquement, nous avons observé les modifications suivantes, d'une façon nette et constante.

a) Nombre et aspect des îlots.

Sur toutes les coupes, nous avons constaté une augmentation du nombre et de la surface des îlots.

La première de ces modifications se traduit par une augmentation des îlots entièrement différenciés et de volume normal ou à peu près normal, et, d'autre part, par la production de multiples « points insulaires » visibles au fort grossissement et reconnaissables aux caractères habituels des cellules langerhansiennes.

La seconde modification concerne les variations de surface des îlots qui, après insulinisation, atteignent fréquemment 400 µ, 600 µ et plus de diamètre, au lieu de 50 à 200 µ qui sont les dimensions à l'état normal. (Fig. 2 et 3).

b) Formes de transformation acino-insulaire de Laguesse.

Nous en avons rencontré chez tous les chiens, avec quelques variations individuelles cependant. Le chien n° 2 est celui qui présentait les zones les plus fréquentes et les plus vastes, tandis que, chez le chien n° 4, ces formes ne paraissaient pas être plus nombreuses que normalement.

c) Plages de remaniement acino-insulaire.

Ces plages, qui répondent selon nous à celles qui ont été signalées par Laguesse et par Dale, n'ont pas été rencontrées dans tous les cas. Elles manquaient chez le chien n° 1, et n'existaient qu'en quantité réduite, et dans la queue seulement, chez le chien n° 3. Chez le n° 2, au contraire, la structure était beaucoup plus tourmentée. Dans la tête de l'organe, oû l'on observait une multitude d'ébauches insulaires, les formes de passage se montraient nombreuses. A l'examen de la queue, cette impression se confirmait et se précisait : le tissu exocrine était complètement bouleversé, et l'on notait l'apparition de larges plages de tissu de remaniement. Voici, à

ce sujet, quelques précisions numériques et morphologiques : Sur une coupe de 1 cm. 5 x 0.5, nous avons trouvé 5 plages de ce tissu spécial. Trois de ces plages avaient les dimensions de deux gros îlots de Langerhans ; les deux autres étaient plus étendues encore. L'une arrondie, occupait presque la moitié d'un champ, soit 1 mm. environ de diamètre ; l'autre était allongée sur 1 mm. 5 environ. Il s'agissait de plages de contour mal défini et d'aspect grumeleux. Leur structure était hétérogène ; on distinguait des zones claires et des zones sombres. Les zones sombres, qui étaient le plus souvent périphériques, se trouvaient constituées par des cellules acineuses à peu près typiques ; mais ces cellules n'avaient aucune orientation précise ; elles n'étaient plus groupées en collerettes acineuses, mais dispersées sans ordre. Les zones claires, habituellement centrales, contenaient des cellules exocrines d'aspect normal, peu nombreuses, des cellules exocrines en voie de transformation, plus nombreuses, et surtout des cellules plus petites, arrondies, qui présentaient les caractères des cellules langerhansiennes (Fig. 4). Les figures de dégénérescence étaient rares (noyaux en pycnose ou en karyorexis), mais un peu plus nombreuses cependant qu'à l'ordinaire. Ces caractères nous ont fait penser, avec Collin et ses élèves. qu'il s'agissait très vraisemblablement de plages diffuses de transformation acino-insulaire, et non pas d'une zone de tissu exocrine en voie de dégénérescence, comme le croyait Laguesse.

d) Appréciation numérique de la richesse du pancréas en tissu insulaire.

Par des relevés topographiques, nous avons cherché à nous rendre compte, numériquement, de la richesse insulaire du pancréas.

Chez sept chiens normaux, les chiffres ont varié entre 0.465 et 5.948 pour la tête, entre 6.523 et 18.117 pour la queue, sans qu'il existe un rapport constant entre la richesse de la tête et celle de la queue. Ces variations indiquent qu'il serait tout à fait illusoire de chercher à établir la richesse langerhansienne moyenne du pancréas, dans le but de rapporter, à cet étalon fixe, les variations observées au cours de l'expérimenta-

tion. En réalité, les faits montrent qu'on ne peut affirmer un enrichissement ou un appauvrissement du pancréas que lorsque des mesures comparatives ont été faites chez le même chien, avant et après le traitement, dans des conditions de prélèvement et d'étude aussi identiques que possibles. C'est ce que nous nous sommes efforcés de réaliser dans nos recherches, en opérant des prélèvements de pancréas, avant et après insulinisation.

Les résultats, qui ont été obtenus dans ces conditions, sont chiffrés dans le tableau. (Tableau I.)

TABLEAU I

Richesse insulaire des pancréas des chiens longtemps insulinés avant et après traitement

(Les nombres donnent, en grammes, la quantité de tissu endocrine contenue dans 1.000 grammes de tissu pancréatique total).

	Tête		Queue		Durée du traitement (en jours)
	avant	après	avant	après	
Chien n° 1....	0,463	12.525	6,523	—	143
Chien n° 2....	1,509	11,109	16,969	17,043	93
Chien n° 3 ...	—	5,039	—	15,483	141
Chien n° 4....	2.758	4,940	9,180	10,572	406

Il faut remarquer d'ailleurs que nous avons éliminé, de ces numérations, les points insulaires difficiles à repérer exactement, ainsi que les « zones de remaniement » dont la limite est imprécise, et dont la valeur fonctionnelle pourrait, dans une certaine mesure, prêter à discussion. Par conséquent, les nombres donnés expriment une valeur minima. Faisons remarquer que cette méthode nous a conduits, chez le chien normal, à des chiffres qui concordent avec ceux obtenus par Laguesse dans des conditions d'observation parfaitement rigoureuses. Aussi sommes nous portés à croire qu'ils illustrent assez exactement le phénomène étudié.

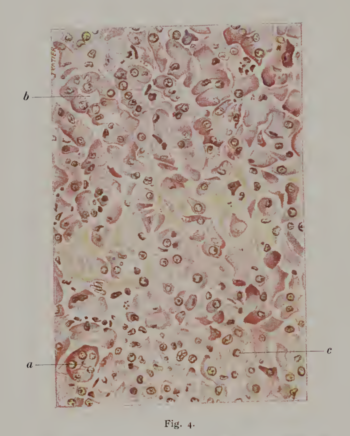


Fig. 4.

Plage diffuse de remaniement acino-insulaire (grossissement : 600 environ). De haut en bas : zone de déconstruction acineuse, zone de transformation exo-endocrine, zone insulaire ; **a**) acinus intact ; **b**) acinus en dislocation, prolongé par une coulée cellulaire en transformation progressive ; **c**) cellule endocrine.

e) Conclusions.

Nos recherches ont donc, dans ce domaine, confirmé les travaux antérieurs, en les précisant en certains points.

Au premier abord, cette augmentation du tissu langerhansien peut paraître paradoxale. Pourtant le phénomène est absolument certain, et, mieux, il paraît n'être que le cas particulier d'un phénomène beaucoup plus général, puisqu'on a observé que les injections répétées d'adrénaline, de parathormone, ou l'ingestion prolongée d'extrait thyroïdiens, provoquaient l'hypertrophie respectivement des surrénales, des parathyroïdes ou du corps thyroïde.

TABLEAU II

Richesse en insuline des pancréas chez des chiens insulinés et chez des chiens au ~~jeûne~~ normaux.

Numéros des chiens	Chiens normaux				Moyenne	Chiens insulinés				Moyenne
	5	20	45	48		1	2	3	4	
Durée de l'expérience (en jours).						143	93	141	406	
Quantité absolue d'insuline (en unités).	6,16	6,76	6,80	4,25	5,99	8,5	10,48	10,65	13	10,66
Quantité par kg. de pancréas...	154	140	180	124	149	280	245	255	300	270

2° Dosage de l'Insuline contenue dans le pancréas :

Ces dosages ont été effectués par les laboratoires de l'Endopancrine. Les résultats sont rapportés dans le tableau ci-joint. (Tableau II).

De la lecture de ces résultats nous pouvons conclure que les injections répétées d'insuline, dans les conditions d'expérimentation réalisées, produisent un enrichissement du pancréas en insuline. Cet enrichissement paraît, d'ailleurs, se constituer, pour sa plus grande part, dans les premiers mois du traitement.

3° Exploration fonctionnelle du pancréas interne.

Nous avons effectué ces recherches, en utilisant l'épreuve de la tolérance au glucose dont nous venions, dans notre thèse, d'étudier la valeur à ce point de vue.

L'épreuve fut pratiquée à diverses périodes de l'expérimentation. L'étude détaillée des résultats, dont la courbe (fig. 5) est le prototype, nous a paru légitimer les conclusions suivantes :

a) L'insulinisation, répétée d'une manière prolongée, n'a pas produit de modification de la glycémie basale. L'enrichissement du pancréas en insuline n'entraîne donc pas d'hypoglycémie spontanée ;

b) La phase d'hyperglycémie provoquée est, en général, accrue, en hauteur et en durée. L'hyperglycémie maxima est plus haute que normalement. Elle atteint son acmé plus tardivement, ce qui semble prouver que la réaction limitative du pancréas interne ne se fait pas avec la même précocité que d'habitude ;

c) La chute de la glycémie après la phase hyperglycémique se fait cependant, une fois amorcée, aussi rapidement que chez les sujets normaux, ce qui paraît indiquer que, si le pancréas met plus de temps à déclencher son action, celle-ci n'est cependant pas moins importante ;

d) Elle semble même se faire, le plus souvent, d'une manière plus intense, car la phase d'hypoglycémie post-hyperglycémique est plus ample que chez les animaux témoins.

Le phénomène peut même être si accentué qu'il aboutit à des accidents objectifs d'hypoglycémie. Il est intéressant de remarquer que des faits du même ordre ont été observés, chez l'homme normal, à la suite des cures d'engraissement par l'insuline.

Ces modifications fonctionnelles, d'ailleurs, paraissent s'atténuer à la longue, malgré la persistance du traitement insulinien. De nouvelles habitudes hormonales s'installent sans doute à la longue, en vertu desquelles le pancréas finit par adapter ses réactions au régime artificiel créé par l'insulinisation régulière de l'organisme.

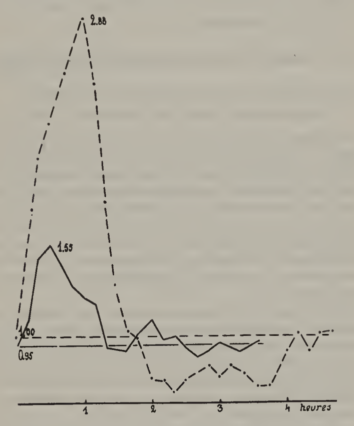


Fig. 5. — Courbes de tolérance au glucose (30 gr. dans 100 cc.) obtenues chez le chien nº 1 (16 kg.), avant (—), et après 129 jours d'insulinothérapie (. - - - - - - - .).

Quoi qu'il en soit, il est indubitable que, pendant un certain temps tout au moins, l'insulinisation répétée et prolongée entraîne des modifications structurales et fonctionnelles du pancréas endocrine. Ce dernier s'enrichit en îlots et en insuline, sans qu'il en résulte d'hyperinsulinisme spontané ; l'ex-

portation de l'insuline endogène semble même se faire avec moins de précocité que normalement ; par contre, une fois déclenchée sous l'influence d'une excitation hyperglycémique, la décharge d'insuline peut être plus forte qu'à l'état normal et produire des états d'hypoglycémie, passagers mais parfois intenses.

C'est de ce dérèglement qu'il y a lieu maintenant d'essayer d'interpréter le mécanisme.

II. — Mode d'action des injections répétées d'insuline.

Trois hypothèses nous ont paru devoir être discutées :

1° L'insuline injectée active-t-elle la sécrétion insulinique ?

On pourrait tout d'abord penser que la drogue agirait directement, ce qui représenterait un cas particulier de la théorie « d'action homostimulante de l'opothérapie spécifique », défendue par Hallion en 1928, mais très combattue par la suite. Cette hypothèse ne nous a pas semblé acceptable ; car le phénomène que nous étudions, ne consiste pas seulement en un enrichissement du pancréas en îlots et en insuline, mais aussi en un dérèglement de la fonction d'exportation. Et on ne voit pas comment le mécanisme précédent pourrait rendre compte de ce trouble.

Par ailleurs, certains auteurs ont pensé que l'insuline agissait par l'intermédiaire de l'hypoglycémie qu'elle entraîne ; dans ce cas, il se produirait, en un premier temps, une excitation du système hyperglycémiant, et ce ne serait que secondairement que le pancréas endocrine s'hypertrophierait en réponse à l'excitation incessante du système antagoniste en fonctionnement accru.

Or, dans les conditions de notre expérimentation tout au moins, nous n'avons pas observé d'hypoglycémie ; l'insuline injectée neutralisait l'hyperglycémie prandiale mais n'allait pas jusqu'à déterminer des chutes du taux glycémique au-dessous de la valeur normale.

Cette deuxième hypothèse ne s'est donc pas trouvée vérifiée par les faits.

2° L'insuline injectée est-elle accumulée dans le pancréas ?

Il a été démontré expérimentalement que l'insuline, injectée dans un organisme, est retenue électivement par le foie et les muscles, et non par le pancréas, celui-ci n'en fixant pas plus que la rate. Si donc cette hypothèse de l'emmagasinement était exacte, on devrait, semble-t-il, en trouver également dans la rate. Ce dosage a été effectué chez le chien n° 4 au bout de treize mois de traitement ; elle ne contenait pas d'insuline.

Cette nouvelle hypothèse, à son tour, n'a donc pas été confirmée par les faits.

3° L'insuline injectée produit-elle une mise au repos de l'organe insulaire qui stocke sa propre insuline endogène ?

Selon cette conception, l'insuline exogène suppléerait la fonction endocrine du pancréas qui, continuant un certain temps à élaborer sa propre hormone, l'entasserait et la mettrait en réserve ; ainsi s'expliquerait l'enrichissement en tissu insulaire et la surcharge de l'organe en insuline.

Si, au lieu de laisser nos chiens insulinés à un régime normal, nous leur avions donné, sans augmenter leurs doses d'insuline, un supplément de glucides, ces doses d'insuline eussent été insuffisantes pour réaliser un repos, même partiel, du pancréas, et, dans ces conditions, les modifications que nous avons observées dans l'activité fonctionnelle de cet organe chez nos chiens insulinés ne se seraient vraisemblablement pas produites. Nous n'avons pas fait l'expérience chez le chien ; mais nous l'avons réalisée chez l'homme, et le résultat a répondu à notre attente. Chez deux sujets, nous avons pratiqué des cures d'engraissement par l'insuline à petites doses : 5 unités 2 fois par jour, avec une alimentation riche en glucides. Or, les courbes de tolérance au glucose obtenues chez ces deux malades, dans un cas au bout de 27 jours, de traitement, et dans l'autre de 43 jours, montrent une phase d'hyperglycémie plutôt diminuée par rapport à ce qu'elle était avant la cure, et une phase d'hypoglycémie fortement accrue. De toute évidence, le pancréas n'a pas été mis au repos. L'organe a acquis, au contraire, un entraînement à réagir vite et fort, ce qui ne peut s'expliquer que par les exci-

tations répétées qu'il a subies du fait des vagues d'hyperglycémie post-prandiale consécutives aux repas riches en glucides.

Tous ces faits nous ont incité à penser que c'est ce mécanisme de mise au repos du pancréas, qui paraît le plus satisfaisant. Il permet de saisir comment le pancréas, enrichi en insuline, répond cependant à la fois plus tardivement et plus intensément que dans les conditions normales, aux excitations hyperglycémiques.

Nota : Parallèlement aux épreuves de tolérance au glucose, nous avions effectué, chez ces mêmes chiens, des épreuves d'hypoglycémie insulinique. Les courbes obtenues ont montré que les phases d'assimilation ne changeaient guère, mais que la recharge glycémique avait parfois tendance à se faire plus lentement, ce qui paraissait être en rapport avec une légère diminution du glycogène hépatique, conséquence elle-même des décharges d'insuline endogène. Mais cette modification ne nous est apparue ni assez constante, ni assez importante, pour que nous en ayons tenu compte dans l'étude du phénomène que nous venons de faire.

III. — Conclusions.

Faites d'une façon prolongée, et à des doses suffisantes pour annuler, au moins pour sa plus grande part, les vagues d'hyperglycémie prandiale, mais non nécessairement suffisantes pour déterminer des états d'hypoglycémie, les injections d'insuline entraînent, chez le sujet normal, des modifications structurales et fonctionnelles intéressant le pancréas endocrine.

Au point de vue structural :

1° Il se produit une augmentation du tissu langerhansien, faite de la multiplication et de l'hypertrophie des îlots (phénomène constant), en même temps que de l'apparition de plus nombreuses formes de passage acino-insulaire, et surtout de la production de larges plages de tissu de remaniement exo-endocrine (phénomène contingent) ;

2° Concomitamment, ces pancréas se montrent enrichis en insuline.

Au point de vue fonctionnel :

Etudiés par l'épreuve de tolérance au glucose, ces pancréas sont apparus en dérèglement fonctionnel, et non en hyperactivité comme les constatations précédentes auraient pu le laisser croire. L'étude de la glycémie basale et des caractéristiques des courbes obtenues, nous ont conduit à penser qu'il y avait, à la base du phénomène, un défaut dans le mécanisme d'exportation de l'insuline en dehors du pancréas; ne recevant plus, au moment des repas, que des excitations modérées du fait de l'apport d'insuline exogène, l'organe a émoussé sa sensibilité, et ne répond que plus tardivement à l'excitation que représente l'hyperglycémie provoquée de l'épreuve.

L'hyperinsularisme (richesse du pancréas en tissu insulaire) et l'hyperinsulinisme contemporain (richesse du pancréas en insuline) ne traduisaient donc point une hyperactivité fonctionnelle de l'organe.

RECHERCHES EXPERIMENTALES
SUR LE
« DIABETE DU JEÛNE ».

(Laboratoires de Médecine Expérimentale et d'Histologie :
Professeurs E. AUBERTIN et A. LACOSTE.

Ces recherches ont fait l'objet des publications suivantes :

1° **Etude sur l'état anatomique et fonctionnel du pancréas endocrine, et sur sa teneur en insuline, chez le chien soumis à un jeûne prolongé.**
(En collaboration avec MM. les Professeurs E. AUBERTIN et A. LACOSTE, et R. CASTAGNOU). *C. R. Soc. Biologie,* T. CXX, p. 1.107, 1935.

2° **La notion du diabète du jeûne. Intérêt biologique. Déductions pratiques.**
(En collaboration avec MM. les Professeurs E. AUBERTIN et A. LACOSTE). *Paris Médical,* 27e année, N° 30, p. 73, 24 juillet 1937.

3° **Troubles provoqués, dans le métabolisme des glucides, par l'inanition ou la carence du régime alimentaire en hydrates de carbone. Le diabète du jeûne.**
(En collaboration avec MM. les Professeurs E. AUBERTIN et A. LACOSTE). *Revue française d'endocrinologie,* T. XVI, N° 4, août 1938.

Entre autres conséquences, le jeûne entraîne, chez l'homme et chez l'animal, un état fonctionnel qui se traduit, lors de la reprise alimentaire, par une diminution de la tolérance hydrocarbonée, avec amplification de la courbe d'hyperglycémie provoquée, et production éventuelle d'une glycosurie, mais sans élévation de la glycémie basale (Fig. 6). C'est à ce phénomène, signalé par Lehman, que Hofmeister, en 1890, donna le nom de « diabète du jeûne ». Après d'autres auteurs

nous nous sommes intéressés aux problèmes de physio-pathologie qu'il pose, car de leur solution paraissent découler des conséquences d'ordre pratique non négligeables.

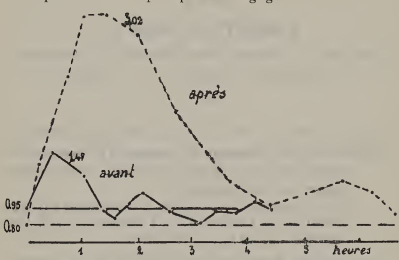


Fig. 6. — Courbes de tolérance au glucose (30 gr. de glucose, 100 cc. eau per os) obtenues chez le chien n° 18, avant (. — .) et après (. - - - - .) 24 jours de jeûne complet. Poids, avant: 19 kg. 7, après: 12 kg.

I. — Dans un premier chapitre, nous exposons les recherches précédemment effectuées, et les résultats auxquels elles ont abouti.

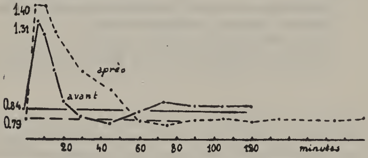


Fig. 7. — Courbes de tolérance au glucose par voie intra-veineuse (0 gr. 33 glucose par kg. dans 30 cc. d'eau) obtenues chez le chien n° 54, à l'état normal: . — .; après jeûne complet: . - - - - . (Poids, avant: 12 kg., après: 10 kg. 5).

Ainsi pouvons-nous définir les caractères fondamentaux du syndrome, que nous illustrons par des courbes dérivant de recherches personnelles.

Chemin faisant, nous précisons certains points. C'est ainsi que nous apportons la preuve graphique que l'amplification du tracé d'hyperglycémie se produit aussi bien après injection intra-veineuse, qu'après ingestion (Fig. 7) et que la diminution de tolérance qui, dans une certaine mesure, s'accroît au fur et à mesure que le jeûne se prolonge, ne se traduit cependant pas par une courbe de plus en plus grande, les diverses caractéristiques du tracé (hyperglycémie maxima, durée d'hyperglycémie...) ne variant pas forcément proportionnellement.

Par une expérience de 544 jours, nous confirmons, enfin, d'une façon très objective, qu'un jeûne, simplement hydrocarboné et non total, est suffisant pour que le « diabète du jeûne » se produise.

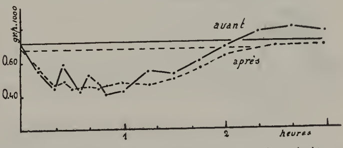


Fig. 8. — Courbes d'hypoglycémie insulinique (5 unités intraveineuses) obtenues chez le chien n° 54, . — . à l'état normal, . - - - - . après 5 jours de jeûne complet.

II. — Dans un deuxième chapitre, nous abordons la physio-pathologie. Nous exposons les trois théories qui ont été soutenues à ce sujet : *a*) Diabète et cétose du jeûne ; *b*) Diabète du jeûne et glycogénopexie ; *c*) Diabète du jeûne et combustion des glucides dans les tissus. Nous en discutons les valeurs respectives, montrant leurs possibilités et leurs insuffisances. Au demeurant, un fait domine, que nous mettons en évidence ; il consiste en ce que l'injection intra-veineuse d'insuline peut chez ces sujets entraîner une chute glycémique en tous points comparable à celle qui se produit à l'état normal (Fig. 8), tandis que la courbe d'hyperglycémie provoquée est nettement amplifiée, traduisant une diminution de la tolérance hydro-carbonée (Fig. 9). D'ailleurs, l'apport d'insuline exogène supprime, au moins pour une très grande part,

les troubles glyco-régulateurs secondaires à l'inanition. Aussi bien, ces faits tendent-ils à prouver que l'état de diabète du jeûne dépend, non point tant de ce que la combustion ou l'utilisation du glucose se trouve primitivement déficiente, mais bien plutôt de ce que l'organisme n'a pas à sa disposition l'insuline nécessaire.

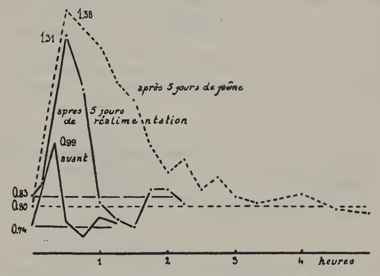


Fig. 9. — Courbes de tolérance au glucose (10 gr. de glucose dans 75 cc. d'eau per os) obtenues chez le chien n° 54. A l'état normal (poids : 12 kgs) : —; après 5 jours de jeûne complet (poids : 10 kg. 500); . - - - - . (pas de glycosurie); après 5 jours de réalimentation (poids : 21 kg. 800); . — . (pas de glycosurie).

III. — C'est du moins ce que nous avons pensé ; et c'est à la démonstration de cette proposition que nous nous sommes attachés. Appliquant à ces recherches les règles que nous avions déjà observées dans les travaux précédents, nous avons effectué des contrôles histologiques et physiologiques simultanés.

a) Recherches histologiques et biologiques.

Dans les *recherches histologiques*, nous avons étudié comparativement les portions endocrines du pancréas de chiens jeûneurs et de chiens normaux témoins, au double point de vue topographique et cytologique.

Pour cette dernière étude, nous avons employé, à la fois les méthodes courantes et les méthodes mitochondriales, notamment la technique recommandée par Florentin et Picard (*Revue Française d'Endocrinologie*, T. XIV, n° 1, février 1936). Dans ces conditions, nous avons bien noté l'existence de cellules insulaires diversement chargées de grains, mais ces variations sont discrètes et elles n'affectent dans un îlot donné qu'un petit nombre de cellules ; en tout cas, les cellules fortement chargées en grains, dites cellules sombres, ne nous ont pas paru plus nombreuses après le jeûne qu'à l'état normal. Sans doute aussi, nous avons observé, chez ces animaux inanitiés, des images de fonte cellulaire éosinophile et d'endocytogénèse ; nous avons vu aussi, avec une fréquence très inégale d'ailleurs suivant les cas, de curieuses inclusions nucléaires sous forme de corps homogènes acidophiles en navette ou sphériques. Mais toutes ces images sont contingentes et leur signification reste à nos yeux incertaine. Nous n'avons pas décelé de modifications du cycle sécrétoire. Pratiquement, le jeûne ne détermine pas au niveau des cellules des îlots des variations réellement significatives.

Topographiquement, au contraire, des résultats positifs ont été obtenus. La plupart de nos constatations confirment, en les précisant dans une certaine mesure, les données antérieurement acquises. Il se produit, sous l'influence du jeûne, un accroissement marqué du parenchyme langerhansien dû à une augmentation du nombre des îlots endocrines morphologiquement différenciés. Le phénomène, qui s'observe aussi bien dans la tête que dans la queue de l'organe, varie d'importance suivant les sujets. Le tableau III montre que cette augmentation fut en moyenne de 148 p. 100 dans la tête et de 176 p. 100 dans la queue.

Dans le même tableau, nous avons porté les poids, en grammes, de tissu endocrine contenu dans 1.000 grammes de tissu pancréatique. Ces chiffres ont été obtenus par pesée des surfaces découpées dans les images de projection, sur papier, des champs microscopiques.

En attribuant conventionnellement le même poids spécifique aux deux parenchymes, nous avons obtenu un rapport

qui s'est accru en moyenne de 138 p. 100 dans la tête et de 181 p. 100 dans la queue chez les chiens jeûneurs par rapport à ce que nous avons observé chez les témoins.

Ainsi, l'accroissement du tissu endocrine produit par le jeûne s'effectue à peu près également au niveau de la tête et au niveau de la queue du pancréas, et il est réalisé à la fois par une augmentation du volume des îlots et par leur multiplication.

TABLEAU III

Richesse insulaire des pancréas chez des chiens normaux et chez des chiens jeûneurs

	Chiens n°	Nombre d'ilots par champ de microscope		Quantité de tissu endocrine contenue dans 100 parties de tissu pancréatique	
		Tête	Queue	Tête	Queue
Chiens normaux..	1	0.54	1.63	0.465	6.523
» ..	2	0.92	1.73	1.509	16.969
» ..	4	0.75	2.44	2.758	9.180
» ..	20	1.09	2.43	3.643	17.172
» ..	40	0.90	—	2.004	—
» ..	42	2.70	2.67	5.948	18.117
» ..	100	0.54	2.80	1.050	5.399
» ..	103	0.95	1.85	1.250	5.980
Moyenne..........		1.05	2.22	2.328	11.334
Chiens jeuneurs..	T_1	1.00	2.70	3.522	35.882
» ..	17	1.44	2.73	1.863	16.679
» ..	18	0.44	3.09	0.928	19.322
» ..	55	3.57	5.48	7 883	18.494
» ..	106	1.33	5.54	1.886	12.606
Moyenne..........		1.56	3.91	3.217	20.596
Rapport d'augm........		1.48	1.76	1.38	1.81

Les chiffres que nous avons obtenus sont certainement d'ailleurs au-dessous de la réalité. On sait qu'il existe dans le pancréas normal des points insulaires réduits à quelques cellules endocrines. Bien que les procédés de repérage courants ne puissent pas s'appliquer en toute sécurité à ces formations, il est incontestable que le jeûne augmente beaucoup leur nombre.

Il aurait fallu aussi relever les formes de passage acino-insulaire, qu'il est difficile de compter, mais que l'inanition mul-

tiplie également. Comme il est toutefois impossible encore de se prononcer sur la valeur physiologique de ces formations en voie d'évolution, nous avons renoncé à en faire état dans nos essais de représentation numérique de l'accroissement du parenchyme langerhansien.

Il existe, enfin, en divers points du pancréas de certains chiens jeûneurs, des plages irrégulières, de plusieurs dixièmes de millimètre de côté, qui tranchent sur le reste de la glande par leur aspect général plus dense, plus homogène, et leur basophilie plus accusée. A leur niveau, la structure du parenchyme glandulaire est profondément modifiée et représentée essentiellement, en dehors de rares acini typiques, par un tissu formé de cellules dispersées ou orientées en cordons anastomosés, soutenus par une trame conjonctivo-vasculaire délicate. Certains de ces éléments sont des cellules exocrines à peine modifiées, d'autres sont réduits à une toute petite masse de protoplasme basophile grossièrement strié avec un noyau dont la chromatine commence à se disperser en croûtelles pulvérulentes. Ces formes extrêmes sont reliées par des cellules centro-acineuses reconnaissables à leurs noyaux et quelques rares éléments endocrines. Nous manquons de données pour proposer une interprétation certaine de ces territoires. Nous croyons qu'il s'agit de structures qui diffèrent d'aspects variés et contingents décrits antérieurement dans le pancréas des jeûneurs et dont la signification est demeurée mystérieuse : zones de dégénérescence, tissu intermédiaire de Dale tissu bathychrome de Swale-Vincent et Thompson, et nous pensons avoir affaire à des plages diffuses de remaniement acino-insulaire dans lesquelles la transformation endocrine est encore imparfaite. En fait, la valeur fonctionnelle de ces territoires demeure incertaine et nous n'en avons pas tenu compte dans nos évaluations chiffrées.

Les recherches biologiques ont consisté à doser l'insuline contenue dans les pancréas des chiens jeûneurs, comparativement à des chiens normaux. Ces dosages ont pu être réalisés, grâce au généreux concours des laboratoires du docteur Deslandres, chez quatre chiens jeûneurs, et cinq chiens normaux témoins. La quantité d'insuline présente dans le pancréas, prélevé environ quinze heures après le dernier repas, est en

moyenne, chez le chien normal, de 156 unités par kilogramme de tissu. Cette quantité s'élève, chez les chiens jeûneurs, à 345 unités en moyenne, soit une augmentation de 285 p. 100 (Tableau IV).

Comme d'autre part, le jeûne détermine un enrichissement du tissu endocrine qui est au minimum de 150 p. 100, on voit que les deux processus varient dans le même sens. L'écart observé entre l'accroissement du tissu langerhansien et celui de la quantité d'insuline, doit tenir vraisemblablement à des causes complexes mais résulte sans doute aussi, pour une part, du

Tableau IV

Richesse en insuline des pancréas chez des chiens normaux et chez des chiens jeûneurs

Chiens nº	Chiens normaux								Chiens jeûneurs					Rapport d'augmentation
	5	20	42	45	48	53	103	Moyenne	T1	17	18	106	Moyenne	
Quantité d'insuline par kilogr. de tissu pancréatique.	154	140	230	180	124	147	118	156	453	300	474	150	345	2.85

fait que nous avons négligé de comprendre, dans les évaluations histologiques, les points insulaires, les zones de transformation acino-insulaire et les plages diffuses de remaniement.

En somme, la modification anatomique la plus nette et réellement significative déterminée par le jeûne dans le pancréas endocrine, consiste dans un accroissement du parenchyme langerhansion réalisé par la multiplication des îlots et par leur augmentation de volume. En concordance avec cette transformation, la glande pancréatique se trouve enrichie en insuline.

b) Recherches physiologiques.

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée a donné les résultats qui ont été rapportées au début de cet exposé; en un mot, il y a diminution de la tolérance hydro-carbonée.

c) Conclusions.

Si donc on compare l'état fonctionnel ainsi défini, aux constatations histologiques et biologiques précédentes, on se trouve apparemment devant un paradoxe : diminution de la tolérance glucidique, alors que l'insuline injectée possède une action hypoglycémiante très voisine de la normale, et que le pancréas est enrichi en tissu insulaire, et en insuline parfaitement active. Ce paradoxe apparent trouve son explication dans les considérations suivantes : le jeûne semble réaliser au niveau du pancréas une dissociation entre le processus d'élaboration et le processus d'exportation de l'insuline. Il semble qu'au cours du jeûne, dans les conditions de durée où nous nous sommes placés, l'élaboration de l'insuline continue à s'effectuer comme à l'état normal. Mais les besoins d'hormone étant diminués, l'exportation se ralentit. Ce déséquilibre se traduit par une augmentation du parenchyme langerhansien agissant comme centre d'élaboration et de stockage.

A la diminution constante de l'exportation d'insuline, provoquée par le jeûne, s'ajoute, au moment de l'épreuve d'hyperglycémie, un retard de la réponse pancréatique efficace à la variation brusque réalisée. Tout se passe comme si, pour déclencher l'exportation langerhansienne, il fallait une excitation hyperglycémique plus grande et plus prolongée. Ce qui est devenu relativement inerte dans le jeûne, comme l'avait entrevu Robertson, ce n'est pas l'élaboration de l'insuline, mais son excrétion. N'étant plus soumise aux excitations naturelles produites à plusieurs reprises dans le nycthémère par les vagues d'hyperglycémie alimentaire, la sensibilité excrétrice du système insulaire s'émousse, ce qui montre bien que si la fonction ne crée pas l'organe, comme on a voulu le prétendre en un temps, elle entretient du moins son fonctionnement.

Certes, on ne saurait dissimuler ici ce que cette conception comporte d'inductions et de conjectures. Pour lui donner une valeur réellement objective, il faudrait pouvoir doser l'insuline dans le milieu intérieur, dans les divers états physiologiques spontanés ou provoqués, notamment à l'état normal et dans le jeûne avant et après l'épreuve d'hyperglycémie provoquée.

Malheureusement, nous ne possédons pas encore de méthode pratique pour de telles déterminations. Les techniques, qui ont été instituées dans ce but, sont d'une application encore délicate et leur valeur même est contestée. Mais étant donné les faits que nous avons exposés, nous nous croyons autorisés à formuler la conception précédente.

Bien entendu, d'autres phénomènes interviennent dans le déterminisme du diabète du jeûne; l'inertie que nous avons mise en évidence dans le processus d'exportation de l'insuline, se retrouve aussi dans d'autres fonctions organiques. Mais le phénomène pancréatique nous est apparu prédominant, pour les raisons diverses que nous avons fournies.

IV. — Il découle des notions précédentes des données d'ordre pratique non négligeables.

Il est clair que, tout d'abord, l'on ne doit explorer le métabolisme des sucres en clinique que chez des sujets préalablement soumis à des régimes non restrictifs au point de vue des hydrates de carbone. Sans doute, il faut ne mettre en œuvre les épreuves de tolérance aux glucides ou à l'insuline, la recherche de l'effet Staub, l'étude de la différence capillaro-veineuse qu'en partant de la glycémie basale, étudiée à jeun, en dehors d'une phase digestive. Mais la période d'inanition ne doit pas dépasser 12 à 16 heures si l'on veut éviter les causes d'erreur inhérentes à la production d'un diabète du jeûne.

Il faut également éviter de prendre pour un diabétique véritable le sujet qui, soumis à une cure de restriction glucidique pour une raison quelconque, présente ensuite de la glycosurie alimentaire dès qu'il revient à une alimentation ordinaire. On serait tenté de remettre le patient au jeûne hydro-carboné, ce qui créerait un cercle vicieux.

Enfin, étant donné les troubles apportés dans la glyco-régulation par l'inanition ou la restriction hydro-carbonée, il peut paraître paradoxal de prescrire des cures de jeûne chez les diabétiques. Sans entrer dans la question de l'acidose du jeûne, et pour nous borner à celle de la glycosurie proprement dite, il n'est pas douteux que la diète hydrique ou les régimes sans glucides, et mieux encore les cures de légumes verts, puissent bien souvent, non seulement faire disparaître la gly-

cosurie et abaisser la glycémie des diabétiques, ce qui se conçoit puisqu'on diminue les apports en glucides, mais encore accroître, pour quelque temps, leur tolérance pour ces substances. Nous en avons rapporté des exemples avec M. le Professeur Mauriac, et son élève Dumon (voir plus loin). Pour comprendre la raison de ce phénomène, il suffit de se rappeler les expériences d'Allen. Cet auteur, et d'autres après lui, ont montré en effet que chez les chiens partiellement dépancréatés, la surcharge des humeurs en glucides entraîne la dégénérescence des îlots dans le fragment de pancréas restant, et conduit à un diabète qui ne cède plus, même si on réduit ultérieurement l'alimentation. Ainsi l'hyperglycémie peut, selon son degré et sa durée, épuiser le système insulaire ou simplement l'entretenir dans son fonctionnement. Dans le diabète, la durée du jeûne, en faisant cesser momentanément le surmenage du pancréas, peut lui redonner pour un temps un regain de puissance. Mais cette cure ne saurait être prolongée trop longtemps sans faire courir le risque inverse de produire une véritable inertie de la glande.

Conclusions communes aux deux chapitres précédents.

Ces conclusions sont de deux ordres ; l'une concerne la pathologie générale, l'autre a trait à la thérapeutique.

1° Les constatations histologiques et physiologiques précédentes conduisent en effet à considérer le tissu insulaire comme un lieu, non seulement d'élaboration, mais aussi de stockage de l'insuline, puisque l'importance volumétrique de ce tissu mesure, non pas l'activité fonctionnelle effective de la glande, mais sa contenance en insuline.

2° Au point de vue thérapeutique, ces recherches ont montré que, chez le chien normal, la restriction hydro-carbonée et l'insulinisation prolongée entraînaient une diminution de la tolérance glucidique, par suite de la suppression des vagues d'hyperglycémie prandiale et l'abaissement du taux glycémique basal, qui constituaient les excitants physiologiques de la fonction endocrine du pancréas. On pouvait donc se demander si de telles thérapeutiques n'étaient pas également capables de produire de pareils effets chez les diabétiques auxquels elles

sont appliquées. Il est vraisemblable, en fait, qu'elles entraîneraient ces conséquences, si elles étaient suffisamment intenses et prolongées pour produire un état humoral analogue. Mais en pratique il n'en est justement pas ainsi. Nous nous sommes déjà expliqués sur ce point en ce qui concerne les cures du jeûne. Il en est de même pour le traitement insulinique. Avec l'insuline ordinaire tout au moins, il n'est guère à craindre que la glycémie soit maintenue pendant tout le nycthémère au niveau normal de la glycémie à jeûn, même si l'on s'attache à neutraliser aussi rigoureusement que possible le syndrome hyperglycémique.

C'est à l'exposé détaillé de cette question que la publication suivante a été consacrée :

Le traitement de fond du diabète doit-il viser à supprimer complètement glycosurie et hyperglycémie.
(En collaboration avec M. le Professeur E. AUBERTIN), *Annales Médico-Chirurgicales,* N° 9, Novembre 1938.

IV

RECHERCHES EXPERIMENTALES

SUR LE

ROLE EVENTUEL DE LA RATE DANS LA GLYCO-REGULATION.

(*Laboratoires de Médecine Expérimentale et d'Histologie :* Professeurs E. AUBERTIN et A. LACOSTE.)

1° Sur la prétendue fonction glyco-régulatrice de la rate.
(En collaboration avec MM. les Professeurs E. AUBERTIN et A. LACOSTE), *C. R. Soc. de Biologie,* T. CXXX, p. 491, 1939.

2° La rate exerce-t-elle un rôle important dans la glyco-régulation ?
(En collaboration avec MM. les Professeurs E. AUBERTIN et A. LACOSTE), *Revue Française d'Endocrinologie,* T. XVII, N° 1, Février 1939.

On a cherché, dans ces dernières années, à montrer que la rate exerce sur la glyco-régulation une influence s'effectuant dans le même sens que celle que possède le pancréas endocrine. Bien que tout le monde s'accorde à dire que cette fonction splénique est loin d'avoir la même importance que la fonction insulaire, on tend cependant à admettre que la première peut, dans une certaine mesure, suppléer à la deuxième, lorsque celle-ci devient insuffisante. On conçoit dans ces conditions tout l'intérêt que peut présenter cette question. Mais cette conception repose-t-elle sur des données indiscutables ? C'est ce que nous nous sommes proposés d'examiner dans ce mémoire, en nous basant à la fois sur l'étude critique des multiples publications parues sur ce sujet et sur les longues et patientes recherches personnelles que nous avons poursuivies depuis plus de trois ans dans ce domaine.

Dans un premier chapitre, sur les « *Effets de la splénectomie sur la glyco-régulation chez des animaux à pancréas intact* », nous exposons les résultats qui ont été enregistrés par les chercheurs qui nous précédèrent, concernant la glycémie basale, les épreuves d'hyperglycémie provoquée, la fonction glycogénique du foie et des muscles (dosage du glycogène, épreuves d'hyperglycémie adrénalinique et d'hypoglycémie insulinique), et enfin divers autres éléments de la glycorégulation.

Pour ce qui est de la glycémie basale, il ne nous est pas apparu que les modifications observées aient été suffisantes pour que l'on puisse conclure, comme le font la plupart des auteurs, à une action très évidente de la rate sur cette valeur. Les variations constatées n'excèdent pas en général celles que l'on peut observer d'un jour à l'autre à l'état physiologique.

L'étude des résultats enregistrés avec l'épreuve d'hyperglycémie provoquée nous a amené à conclure que ce mode d'investigation n'a pas permis d'arriver à des résultats bien certains.

D'autre part, aucune conclusion ne nous a paru pouvoir être dégagée de l'ensemble des recherches touchant la fonction glycogénique du foie et des muscles. Diverses conditions, qui sont pourtant indispensables à la certitude des expériences, n'ont pas été remplies et on ne saurait par conséquent tabler de façon précise sur leurs résultats. Il en est de même des recherches concernant divers autres éléments de la glyco-régulation.

Le deuxième chapitre est consacré aux « *Effets de la splénectomie chez des animaux dépancréatés ou à pancréas insuffisant* ». Le moins que l'on puisse conclure, en effet, des recherches précédentes est que, si la rate exerce, sur la glyco-régulation, une influence agissant dans le même sens que celle qu'exerce le système langerhansien, cette influence ne peut qu'être accessoire, intervenant plutôt à titre de suppléance ou de renfort. Pour la mettre en évidence, il y avait donc lieu de s'adresser à des animaux privés de pancréas, ou à pancréas déficient. C'est ce qu'ont fait un petit nombre d'auteurs. Les résultats obtenus par certains d'entre eux, chez des

animaux à pancréas lentement atrophiés, nous ont paru d'une grande importance. Aussi nous sommes-nous attachés à reprendre leurs expériences en les perfectionnant et en évitant les causes d'erreurs auxquelles ils nous ont semblé ne pas avoir échappé.

D'une manière générale, nous avons cherché à provoquer la dégénérescence lente et progressive du pancréas par la ligature des canaux pancréatiques. Des observations personnelles nous avaient en effet amené à penser que le tissu insulaire n'est pas indemne, à la longue, du processus de sclérose qui suit la ligature des canaux excréteurs de la glande exocrine; et, dans l'occurrence, la lenteur de cette dégénérescence ne pouvait être qu'un élément favorable à la mise en valeur du rôle de suppléance exercé vis-à-vis du système insulaire par la rate. D'autre part, pour obvier à la dégénérescence graisseuse du foie qui peut suivre l'insuffisance pancréatique externe, et qui, en l'espèce, eût constitué un sérieux écueil dans l'étude de la glyco-régulation, nous avons donné à nos animaux un régime comprenant le moins possible de graisse et des quantités journalières importantes de pancréatine et de pancréas cru. Nous avons pu ainsi conserver des chiens, privés de sécrétion acineuse, pendant des mois et des années, dans un état général satisfaisant et avec un foie en bon état cytologique et fonctionnel. Nos recherches ont porté sur six chiens. L'étude du métabolisme des glucides fut réalisée par l'analyse des urines, le dosage de la glycémie et les épreuves d'hyperglycémie provoquée par l'administration de glucose, et d'hyperglycémie post-prandiale.

Dans ces conditions, nous avons réussi, en des délais variant de 2 à 3 ans, à produire des altérations suffisantes du pancréas endocrine pour voir apparaître des troubles de la glyco-régulation constituant de véritables petits diabètes en puissance. Or, il est résulté de nos observations que la présence de la rate n'a pas empêché ces petits diabètes d'apparaître, et que son ablation n'a pas semblé les avoir aggravés dans aucun cas, comme le phénomène aurait dû se produire si cet organe avait joué un rôle de suppléance appréciable vis-à-vis du pancréas déficient. C'est ce que nous a en effet montré l'étude de la glycémie, de l'hyperglycémie provoquée et de la glycosurie,

avant et après splénectomie. En réalité, l'intervention chirurgicale a provoqué quelques modifications, d'ailleurs de sens variable, mais nous avons pu démontrer qu'elles dépendaient, non de la splénectomie, mais des changements alimentaires qui accompagnent forcément l'acte opératoire. Ainsi nos résultats sont en complet désaccord avec les conceptions avancées en particulier par Escudero. Nous n'avons pas, il est vrai, effectué la contre-épreuve demandée par cet auteur, et qui consiste, chez un chien ayant subi une pancréatectomie partielle et une dégénérescence du fragment restant, à enlever les vestiges de celui-ci, en laissant la rate. Dans ces conditions, cet auteur a trouvé que le diabète n'apparaît pas, bien que la pancréatectomie fut alors totale. Mais il suffit d'avoir examiné avec le plus grand soin le tissu de sclérose au niveau de la loge pancréatique chez des chiens ayant subi, par résection des canaux excréteurs, la dégénérescence de la glande, pour se rendre compte des difficultés que présente en réalité cette expérience. Aussi bien, celle-ci nous a-t-elle paru d'emblée assez peu convaincante. Tous les faits précédemment rapportés indiquaient, par surcroit, que la conception. à l'appui de laquelle cette expérience avait paru fournir à cet auteur un argument supplémentaire, ne résiste pas à l'observation rigoureuse des faits.

Dans le troisième chapitre, sont exposés les « *Effets du blocage du Système reticulo-endothélial sur la glyco-régulation.* » Beaucoup d'auteurs admettent que ce n'est pas seulement la rate, mais tout le système réticulo-endothélial, dont elle n'est qu'une partie d'ailleurs très importante, qui exerce dans la glyco-régulation la suppléance du pancréas. Aussi bien y avait-il lieu d'étudier les effets produits, sur la glycorégulation, par le blocage, c'est-à-dire par la suppression fonctionnelle de tout le système reticulo-endothélial. Il nous a paru résulter, tant des contradictions observées dans les recherches publiées par les auteurs qui nous précédèrent, que des résultats que nous avons nous-même enregistrés sur dix-huit lapins, que le blocage du S. R. E. ne permet pas de démontrer l'existence d'une fonction glyco-régulatrice exercée par ce système. Les recherches de cette nature nous ont d'ailleurs semblé très difficiles et comportent de telles causes d'erreur

que l'interprétation de leurs résultats est bien délicate. En définitive, il ne nous a pas semblé possible, dans l'état actuel des choses, de tirer de ce genre d'expériences des indications valables.

Dans le chapitre IV sont groupées les « *Recherches tendant à mettre en évidence l'existence d'une hormone splénique glyco-régulatrice* ». Divers auteurs précédents avaient

TABLEAU V

Activité hypoglycémiante des extraits spléniques à l'état normal et dans divers états expérimentaux chez le chien

CHIENS	OBSERVATIONS	POIDS DU CHIEN	POIDS DE LA RATE	Activité hypoglycémiante des extraits spléniques (EN UNITÉS D'INSULINE PAR KGR. DE TISSU)
52	*Chien narmal*....................	18 kg.	63 gr.	[illegible] o
53	»	22 »	41 »	175
14 (Observ. 5)	*Ligature des canaux pancréatiques* Depuis 2 ans	16 »	92 »	31
23 (Observ. 4)	*idem.* Depuis 2 ans	15 »	29 »	0
24 (Observ. 3)	*idem.* Depuis 2 ans	22 »	161 »	0
34 (Observ. 6)	*idem.* Depuis 41 mois	22 »	62 »	28
42	*Pancréatectomie totale* (Insulinisation pendant 3 mois)....	14 »	26 »	0
Joseph .. (Observ. 2)	*Pancréatectamie partielle* (datant de 8 mois. Diabète incipiens).	21 »	93 »	traces
4	*Chien narmal, Insuliné* Depuis 13 mois	30 »	95 »	0

Nata. — Activité hypoglycémiante d'un extrait pancréatique (moyenne d'après quatre chiens normaux) : 149 unités par kgr. de tissu.

étudié, soit le pouvoir glycolytique *in vitro* des extraits spléniques, soit le pouvoir glycolytique *in vivo* de la rate explorée par perfusion, soit le comportement du taux glycémique de la circulation générale après ligature de la veine splénique, ou expression manuelle ou pharmaco-dynamique de la rate. D'autres avaient cherché à isoler de la rate des extraits actifs sur la glycémie. A notre tour, nous avons étudié l'effet sur la

glycémie d'extraits de rate, préparés suivant la méthode d'isolement de l'insuline à partir du pancréas, chez des chiens, dont les uns avaient subi une ligature des canaux pancréatiques, les autres des injections répétées d'insuline, d'autres enfin des résections totales ou partielles du pancréas. En résumé, tant les multiples tentatives effectuées avant nous, que celles que nous avons faites nous-mêmes pour essayer d'extraire de la rate, même dans les conditions théoriquement les plus favorables, une substance hypoglycémiante susceptible d'être considérée comme une hormone, ne nous ont semblé avoir donné jusqu'à ce jour aucun résultat valable. (Tableau V.)

Sur la base des constatations précédentes, nous avons finalement pensé pouvoir *conclure*, que l' « hormone glycolytique » splénique n'existe pas, et que la rate n'exerce aucune fonction spéciale dans la glyco-régulation .

V

RECHERCHES CLINIQUES

SUR

LES EFFETS ET LE MECANISME D'ACTION DES CURES DE LEGUMES VERTS DANS LE TRAITEMENT DU DIABETE.

(*Service de Clinique Médicale :* Professeur P. MAURIAC.)

Ces recherches ont fait l'objet des publications suivantes :

1° **Avantages et inconvénients du régime de légumes verts pour les diabétiques en cure insulinique.**
(En collaboration avec M. le Professeur P. MAURIAC). *Schw. Med. Woch.,* T. LXV, p. 382, avril 1935.

2° **La cure de légumes verts et son mode d'action dans le traitement du diabète.**
(En collaboration avec M. le Professeur P. MAURIAC, et G. DUMON). *Paris Médical,* 2 juillet 1938.

Sur ce sujet, nous avons en outre suggéré et guidé un travail de thèse :

La cure de légumes verts dans la diététique diabétique.
Par G. DUMON (Thèse de Médecine, Bordeaux 1938). Médaille de bronze.

Il s'est agi, non point d'un régime restrictif prolongé, mais de l'utilisation des légumes verts sous la forme de cures temporaires.

Nous nous sommes adressés à différents types de malades, présentant des formes légères, moyennes ou graves de diabète. Pour pouvoir juger aussi justement que possible des résultats observés, nous avons opéré de la façon suivante :

a) dans les cas ou les sujets ne recevaient pas d'insuline, nous commencions par les mettre au régime ordinaire de la

salle jusqu'à ce que la glycosurie se stabilisat; à partir de ce moment, nous substituions le régime standard des diabétiques (100 gr. H. de C., 150 gr. de lipides, 150 gr. de protides) jusqu'à une nouvelle stabilisation de la glycosurie. Ce n'était qu'alors, que la cure de légumes verts commençait.

b) dans les cas où les sujets étaient déjà soumis à un traitement insulinique, nous leur appliquions la cure de légumes verts, soit en diminuant la dose d'insuline, soit même en la supprimant complètement.

Dans les deux cas, pendant la cure, le régime était établi comme suit :

Petit déjeuner : un bol de café et un œuf.
Déjeuner : 500 gr. de bouillon de légumes,
400 gr. de légumes verts,
20 gr. de fromage,
Café et vin.
Dîner : même menu.

Soit, en tout, 40 grammes de glucides et 50 grammes de lipides environ par jour.

Ce régime était conservé pendant 5 à 8 jours ; l'alimentation antérieure était alors rétablie d'un seul coup.

Chez tous les sujets nous avons surtout eu en vue l'étude du métabolisme glucidique, et nous ne nous sommes que peu attachés aux modifications de l'équilibre acide-base.

Au total, nous avons examiné, dans ces conditions, 15 malades : 8 sujets sans insuline et 7 sujets avec insuline.

I. — Les effets de la cure.

Parmi les cas ne recevant pas d'insuline, les résultats furent excellents dans les formes légères et moyennes, mais nuls dans les formes sévères avec dénutrition importante. Dans tous les cas, du moins, aucun accident n'a été noté, et la cure ne paraît devoir comporter aucun danger, principalement dans la première catégorie où elle peut être prescrite à domicile.

Au contraire, dans les diabètes nécessitant l'insuline, l'application a toujours paru délicate ; aussi les essais ne doivent-ils en être tentés que sous la surveillance du médecin. Mais

ces réserves faites, la cure a parfois donné de beaux résultats (Fig. 10).

Les effets favorables de la cure se traduisent par deux ordres de faits :

1° une amélioration, et parfois même une disparition, du syndrome diabétique.

2° une amélioration de la tolérance glucidique qui survit à la cure et persiste plus ou moins longtemps après elle.

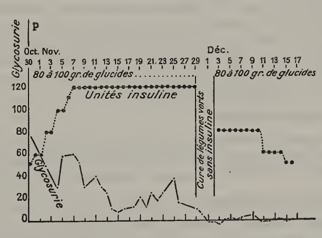


Fig. 10. — Effets d'une cure de légumes verts chez un diabétique en traitement insulinique.

II. — Le mécanisme de la cure.

Parmi les effets de la cure, un phénomène nous a paru devoir retenir l'attention : c'est la persistance de l'amélioration de la tolérance glucidique même après reprise de l'alimentation ordinaire. C'est cette remarque qui a guidé nos recherches, car elle conduit à penser que le facteur efficient n'est vraisemblablement pas à proprement parler un des éléments constitutifs des légumes verts, et qu'il est plutôt lui-même une conséquence de la cure.

Pour tenter d'apporter des éléments nouveaux dans l'étude de ce problème auquel s'étaient déjà intéressés maints expérimentateurs, nous avons cherché à apprécier, chez le diabé-

tique lui-même, les modifications apportées par la cure de légumes verts :

à l'équilibre acido-basique,
à la glycémie basale et à son évolution spontanée observée de 7 heures à 12 heures,
à la sensibilité du sujet vis-à-vis de l'insuline,
à la tolérance du sujet vis-à-vis du glucose.

1° L'équilibre acido-basique.

Dans les 7 cas, où la mesure a été effectuée, le PH urinaire n'a pas varié. La réserve alcaline n'a été influencée que d'une manière minime (8 cas) ; les modifications se sont d'ailleurs toujours faites dans le sens de la diminution, mais n'ont jamais dépassé quelques volumes, et la R. A. est restée aux environs immédiats de la normale.

2° La glycémie basale.

L'hyperglycémie antérieure a toujours été abaissée pendant la cure. Après reprise de l'alimentation, elle remontait plus ou moins fortement et plus ou moins rapidement suivant les cas.

3° Evolution spontanée de la glycémie basale de 7 h. à 12 h.

Dans l'ensemble, la cure a tempéré la dénivellation glycémique qui se produit toujours chez les diabétiques ; mais elle n'en a pas modifié le sens ascendant ou descendant.

4° Sensibilité vis-à-vis de l'insuline.

Nous avons cherché à l'apprécier par l'épreuve d'hypoglycémie insulinique (12 unités d'insuline) avec prises de sang aussi rapprochées que possible durant 5 heures. Chez les sujets diabétiques (1 cas) la cure a normalisé la courbe. Chez les sujets normaux (2 cas) la cure paraît avoir augmenté l'action hypoglycémiante de l'insuline ; mais ces modifications sont minimes, et, pratiquement ne peuvent être prises en considération.

5° Tolérance à l'égard du glucose.

Elle fut appréciée à l'aide de l'épreuve de tolérance au glucose (ingestion de 20 grammes de glucose dans 100 cc d'eau ;

observation de la glycémie durant quatre heures) Chez les diabétiques (3 cas), la modification la plus constante et la plus certaine nous a paru être une diminution de la durée d'hyperglycémie. Chez les sujets non diabétiques, il n'y eut pas de modification dans 1 cas; dans l'autre cas, la courbe a été normalisée, le malade présentant auparavant une légère hyperglycémie.

6° Conclusions.

En résumé, nous avons pensé que, si les modifications, acido-basiques ne pouvaient être retenues, d'autres facteurs tels que :

la texture cellulosique des légumes verts, qui répartit la ration glucidique dans un grand volume d'aliments, et entraîne de ce fait une absorption intestinale plus lente,

la qualité et la valeur biologique des glucides contenus dans les plantes vertes,

et, d'une façon beaucoup plus incertaine, l'existence, dans les légumes verts, de vitamines B, d'insulinoïdes et de sécrétines végétales,

pouvaient sans doute jouer un certain rôle dans la détermination de l'amélioration du syndrome diabétique durant la cure. Mais, de toutes façons, ils ne sauraient expliquer la persistance de l'amélioration de la tolérance glucidique.

Nous avons cru, au contraire, trouver la raison de ce fait dans le caractère restrictif de la cure : pauvreté en lipides, pauvreté en protides, et surtout restriction hydro-carbonée. Cela nous est apparu comme un cas particulier d'une notion plus générale, d'ordre à la fois clinique et expérimental, que nous avons déjà abordée à plusieurs reprises dans les chapitres précédents, à savoir que la restriction hydro-carbonée améliore la tolérance glucidique, et que la surcharge au contraire la diminue. Bien entendu, les termes de restriction et de surcharge doivent être compris, non point dans un sens absolu, mais relativement à la valeur fonctionnelle des organes intéressés. Aussi la notion précédente peut ne pas valoir pour le sujet normal, tandis qu'elle s'applique à coup sûr à l'individu diabétique et au chien partiellement dépancréaté.

Régimes restrictifs, cures de jeûne, cures de légumes verts, insulinothérapie nous paraissent, disions-nous pour terminer, être la traduction, à des degrés divers et selon des modes différents, d'un même principe directeur : éviter le surmenage fonctionnel de l'organisme, et surtout du pancréas endocrine qui, ainsi libéré de la surcharge glucidique, peut récupérer des fonctions sécrétoires plus normales, au moins pour un temps et dans les limites de ses possibilités.

VI

RECHERCHES EXPERIMENTALES

SUR LA

DETERMINATION D'ETATS DIABETIQUES PAR RESECTION DES CANAUX EXCRETEURS DU PANCREAS.

(*Laboratoires de Médecine Expérimentale et d'Histologie :* Professeurs E. Aubertin et A. Lacoste.)

Apparition tardive de troubles glyco-régulateurs à la suite de la résection des canaux excréteurs du pancréas.

(En collaboration avec MM. les Professeurs E. Aubertin et A. Lacoste). *C. R. Société de Biologie,* T. CXXX, p. 488, 1939.

Il est généralement admis que la section des canaux excréteurs du pancréas n'entraîne pas de perturbations durables dans la glyco-régulation. Si quelques auteurs ont pu exceptionnellement constater, au plus tard dans les premières semaines suivant l'opération, l'apparition passagère de troubles glyco-régulateurs, la plupart des observateurs n'ont rien remarqué d'anormal, même à cette période. Toutefois de rares expérimentateurs, se fondant sur des observations histologiques, ont avancé que si l'on poursuivait assez longtemps l'observation d'animaux ayant subi la résection des canaux pancréatiques, on devrait voir les îlots disparaître à leur tour ; suivant cette hypothèse on pourrait donc espérer voir un état diabétique apparaître à la longue. Les faits que nous rapportons ici militent en faveur de cette hypothèse. Cinq chiens ont été observés pendant des intervalles de temps qui ont varié de 18 à 48 mois après la résection des canaux pancréatiques. Chez deux de ces animaux, des circonstances diverses (opération initiale incomplète, régénération plus ou moins tardive des canaux, et autres incidents...) ont altéré la pureté des

expériences et compliqué l'interprétation des résultats. Les trois autres chiens ont présenté des troubles tardifs du parenchyme pancréatique. Chez l'un d'entre eux, spécialement, en observation depuis 3 ans et demi, l'atrophie du pancréas s'est poursuivie d'une manière lente, progressive et régulière, ainsi que nous avons pu nous en rendre compte par des laparotomies successives. Malgré cette dégénérescence pancréatique, l'animal présente un état général excellent ; le foie nous est apparu à chaque laparotomie d'aspect sain ; et des explorations fonctionnelles répétées de cet organe n'ont d'ailleurs jamais rien révélé d'anormal. Nous sommes parvenus à maintenir l'état de santé en administrant chaque jour à ce chien des quantités suffisantes de pancréatine (20 gr.) et de pancréas cru (300 gr), de manière à éviter les troubles de la nutrition générale et les altérations hépatiques liées à l'insuffisance pancréatique externe.

Durant les 42 mois qui se sont écoulés depuis la section des canaux pancréatiques, la glyco-régulation a été explorée à plusieurs reprises, et nous avons pu relever ainsi les particularités suivantes :

1° La tolérance aux glucides a progressivement diminué (figure 11). Cet état a abouti, deux ans et demi après l'opération, à une glycosurie alimentaire inconstante et légère (inférieure ou égale à 4 gr. par jour), qui se maintient depuis lors avec ces mêmes caractères.

2° Malgré cette diminution de la tolérance, la glycémie basale, étudiée le matin à jeun, n'a jamais été trouvée au-dessus des valeurs normales.

3° Ce chien présente une sensibilité toute particulière à la restriction alimentaire, même relative et transitoire, et montre dans ces conditions, un type spécial de diabète du jeûne. Une diète absolue de 24 heures, ou la simple réduction de la ration alimentaire pendant quelques jours, déterminent régulièrement, lors de la reprise de l'alimentation normale, une glycosurie plus persistante et plus importante qu'en temps ordinaire.

4° Enfin, ces perturbations de la glyco-régulation ont un autre caractère : c'est la lenteur de leur évolution ; la glyco-

surie n'est apparue que 32 mois après la résection des canaux pancréatiques, et 10 mois après s'être manifestée, elle ne semble pas avoir progressé.

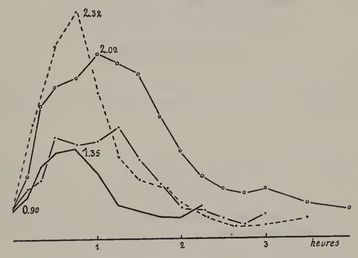


Fig. 11. — Courbes de tolérance au glucose (30 gr. de glucose dans 100 cc. d'eau, par sonde gastrique) obtenues chez le chien nº 34. .——— . à l'état normal (mai 1935), avant section des canaux pancréatiques; •—• 20 mois après section des canaux pancréatiques (6 février 1937), Glycosurie: 0; o—o 31 mois après section des canaux pancréatiques (6 janvier 1938). Glycosurie: traces; •-·-• 39 mois après section des canaux pancréatiques (28 septembre 1938). Glycosurie: 0 gr. 50.

Nous espérons pouvoir prolonger encore assez longtemps l'observation de ce chien pour voir si un état diabétique plus accentué peut survenir après résection des canaux pancréatiques.

VII

RECHERCHES EXPERIMENTALES

SUR LE

MECANISME DE PRODUCTION DE L'HYPERADRENALINEMIE POST-INSULINIQUE

(Laboratoire de Pharmacodynamie et de Thérapeutique de l'Université de Bruxelles : Professeur J. La Barre.)

Ces recherches ont été faites en collaboration avec M. le Professeur Jean La Barre (Bruxelles). Les résultats ont été exposés dans les deux publications suivantes :

1° **Sur les causes de l'augmentation post-insulinique de la teneur en adrénaline du sang veineux surrénal.**
Comptes rendus de la Société de Biologie, 1937, T. CXXIV, p. 287.

2° **A propos de l'origine nerveuse centrale de l'hyperadrénalinémie post-insulinique.**
Archives Internationales de Physiologie, vol. XLIV, fasc. 4, p. 459, avril 1937.

Les expériences de J. La Barre et P. Houssa (*C. R. Soc. Biologie*, 1932, t. CIX, p. 967), puis celles de Houssay et de ses collaborateurs (F. Leloir, Thèse Buenos-Aires, 1934, p. 116), avaient établi que l'hyperadrénalinémie post-insulinique, signalée par Cannon, Mac Iver et Bliss (*Amer. Journ. of physiology*, 1924, t. LXIX, p. 46) se produisait pour de faibles chutes glycémiques et en dehors de toute modification de la pression carotidienne.

Par ailleurs, Tournade et Malméjac (*C. R. Soc. Biologie*, 1932, t. CIX, p. 404) reprenant des recherches de Cannon et Rapport (*Amer. Journ. of physiol.*, 1921, t. LVIII, p. 338) avaient mis en évidence la présence d'un centre nerveux adrénalino-sécréteur dans la partie supérieure du bulbe.

Il nous a semblé, dès lors, intéressant d'étudier si cette décharge d'adrénaline, consécutive à l'hypoglycémie insulinique, reconnaissait comme cause une stimulation des centres encéphaliques adrénalinogènes, ainsi que les travaux de Sato et de ses collaborateurs (*Tohoku Journal of experim. Med.*, 1933, t. XXII, p. 7) le laissaient déjà entrevoir en montrant que la section de la moelle entre la 6ᵉ et la 7ᵉ cervicales avait pour effet d'abolir, dans la majorité des cas, l'hyperadrénalinémie post-insulinique chez le chien.

Nous avons songé à aborder ce problème, en déterminant les réactions adrénalino-sécrétoires d'un organisme dont on aurait soumis les centres nerveux à une hypoglycémie progressive, alors que le tronc de l'animal serait conservé dans des conditions glycémiques normales.

Dans ces expériences, nous avons utilisé la technique de la tête isolée de J. F. et C. Heymans (*Arch. Int. de pharmacodyn. et de thérapie*, 1927, XXXIII, p. 273), en ayant soin, par ligature des artères vertébrales et compression médullaire latérale, de réduire au minimum toute communication circulatoire entre la tête et le tronc de l'animal perfusé dont les centres nerveux sont irrigués par la circulation carotido-jugulaire d'un chien donneur. Cette méthode permet de garder la moelle intacte au point de vue fonctionnel et, dans ces conditions, il est possible d'observer les variations de l'adrénalinémie chez des animaux dont les centres nerveux sont ainsi rendus progressivement hypoglycémiques. Le dosage de l'adrénaline dans le sang veineux surrénal a été déterminé d'après la méthode de fistulisation veineuse surrénale décrite par J. La Barre (*Arch. Int. de Méd. Experim.*, 1927, t. III, p. 63), en employant comme test biologique des anses intestinales isolées de lapin.

Quatre séries d'expériences ont été réalisées.

1° Dans une première série d'essais, effectués à titre de contrôle, nous nous sommes rendus compte qu'en perfusant les centres nerveux d'un chien par du sang à teneur normale en glucose, il ne se produit, au cours des deux heures qui suivent l'établissement de la perfusion, aucune variation appréciable de l'adrénalinémie.

2° Dans un deuxième groupe d'expériences, la moelle et les vagues restant intacts, nous avons étudié les effets de l'hypoglycémie céphalique post-insulinique (fig. 12).

3° Les mêmes phénomènes furent ensuite déterminés après section de la moelle, les pneumogastriques restant intacts (fig. 13).

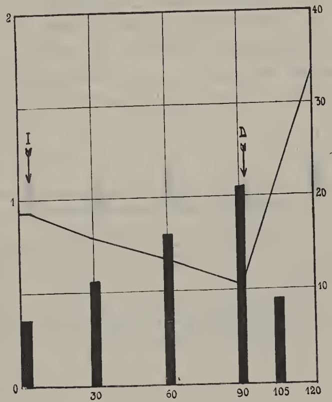


Fig. 12. — En ordonnée: en trait plein (échelle à gauche), dextrose en gr. par litre de sang chez le chien perfuseur; en colonnes noires (échelle à droite), diminution du tonus des anses intestinales en millimètres, obtenue au moyen de sang veineux surrénal prélevé chez le chien perfusé. En I: injection d'insuline; en D: injection de dextrose. En abscisse: temps en minutes.

4° Enfin, des mesures identiques furent effectuées après section des deux vagues, sans section de la moelle.

Seuls les animaux, soit à moelle et à vagues intacts, soit à moelle intacte et à vagues sectionnés, ont accusé une exagération de l'adrénalinémie proportionnelle à la chute glycémique produite au niveau des centres nerveux (voir fig. 12).

De plus, l'injection de 800 mgr. de dextrose par kilog au chien perfuseur, rendu au préalable hypoglycémique par l'insuline, a eu pour effet presque immédiat, en provoquant une hyperglycémie centrale, d'atténuer considérablement la décharge d'adrénaline chez le perfusé (fig. 13).

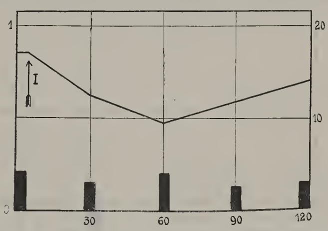


Fig. 13. — En ordonnée: en trait plein (échelle à gauche), dextrose en gr. par litre de sang chez le chien perfuseur; en colonnes noires (échelle à droite), diminution du tonus des anses intestinales en millimètres obtenue au moyen de sang veineux surrénal prélevé chez le chien perfusé. En I: injection d'insuline. En abscisse: temps en minutes.

En conclusion, ces résultats plaident en faveur de l'existence d'une origine nerveuse centrale de la décharge d'adrénaline consécutive à l'administration d'insuline.

RECHERCHES CLINIQUES
SUR
L'EPREUVE D'HYPOGLYCEMIE PROVOQUEE PAR INJECTION INTRA-VEINEUSE D'INSULINE DANS LES DIABETES BRONZES.

(Service de Clinique médicale : Professeur P. MAURIAC)
(Laboratoire d'Histologie : Professeur A. LACOSTE)

Ces recherches ont été exposées dans la publication suivante :

L'épreuve d'hypoglycémie provoquée par injection intraveineuse d'insuline dans les diabètes bronzés.
Gazette Hebd. des Sc. Méd. de Bordeaux, 5 février 1939.

Dans ces recherches, nous nous sommes proposés de préciser les caractères des courbes fournies par l'épreuve chez les sujets atteints de diabète bronzé, par comparaison avec celles qui sont obtenues dans les diabètes ordinaires. Car, si les variations sont bien connues en ce qui concerne ces derniers cas, elles le sont beaucoup moins en ce qui a trait aux premiers. Ce sujet nous a paru comporter un intérêt, du fait que les diabètes bronzés ne se comportent en clinique que rarement comme les diabètes ordinaires pour ce qui est de leur sensibilité vis-à-vis de l'insulinothérapie, et il nous a semblé que des notions d'ordre pathogénique et pratique pourraient découler des faits observés à l'occasion de cette étude.

L'exposé de ces recherches comprend trois parties : l'exposé des résultats (résultats antérieurs et résultats personnels) — une étude physio-pathologique des problèmes que posent ces constatations — des conclusions générales et des applications pratiques.

La technique employée a été celle que préconisaient Norgaard et Thayssen et qui a été généralement adoptée par la suite (injection intra-veineuse de 12 unités d'insuline). Elle a été appliquée dans deux cas personnels; nous nous sommes particulièfement attachés à poursuivre l'épreuve aussi longtemps que possible (5 heures pour l'un des cas, et 6 h. 30 pour l'autre) et avec des prises de sang assez rapprochées, de façon à obvier, autant que cela se peut, aux inconvénients qui surgissaient quand on voulait interpréter la plupart des courbes fournies par les auteurs qui nous avaient précédé, pour lesquels une expérimentation de durée trop courte n'avait pas permis d'obtenir des tracés suffisamment complets.

Une fois précisées les caractéristiques spécifiques de ces courbes, il n'était pas sans intérêt d'en tenter une interprétation pathogénique. C'est ce à quoi nous nous sommes alors appliqués, en apportant à la question une part personnelle faite d'une étude séméiologique détaillée des cas, d'examens microscopiques du foie et de certaines glandes endocrines, enfin d'épreuves d'exploration fonctionnelle, telles que réaction de Brouha, et réaction de Collin pour la recherche du principe mélanophorodilatateur de l'hypophyse.

En conclusion, il nous est apparu que l'épreuve fournit, chez les diabétiques bronzés, des tracés qui se distinguent de ceux que l'on enregistre chez les diabétiques ordinaires sans cirrhose et sans mélanodermie.

1° Le plus souvent, on observe un ralentissement de la chute et de la recharge glycémiques, sans que la valeur absolue de la dénivellation glycémique soit diminuée (fig. 14).

Ces caractéristiques paraissent être en rapport avec les lésions cirrhotiques du foie, facteurs d'un déficit des réserves glycogéniques. Occasionnellement et accessoirement, intervient peut-être l'insuffisance des hormones hyperglycémiantes, et tout spécialement de l'hormone surrénale.

La lenteur extrême de la phase de restauration entraîne une prolongation anormale de l'état d'hypoglycémie, ce qui explique sans doute la facilité avec laquelle on observe des accidents hypoglycémiques chez les diabétiques bronzés traités par l'insuline.

Pratiquement, il en résulte que le traitement de ces malades

exige une surveillance particulière. Et lorsque, malgré tout, des accidents hypoglycémiques viendraient à éclater, il sera indiqué d'administrer des doses de glucose plus fortes que celles qui sont utilisées dans les mêmes accidents survenant chez les diabétiques ordinaires. Enfin, en raison du déficit des réserves glycogéniques du foie, il ne faudra pas attendre grand secours des injections d'adrénaline.

Le retard dans la production de l'hypoglycémie maxima, entraîné par la lenteur de la chute glycémique, doit conduire à faire l'injection d'insuline, qui précède le repas, plus tôt que chez les diabétiques ordinaires, de manière à mieux assurer la

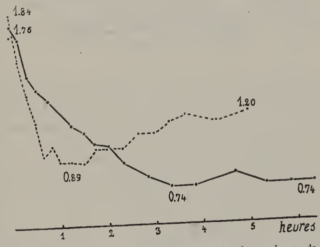


Fig. 14. — Courbes d'hypoglycémie obtenues par injection intra-veineuse de 12 unités d'insuline : . — . chez le sujet de l'obs. n° 2 ; . - - - . chez un diabétique ordinaire, à glycémie basale équivalente (courbe personnelle).

concordance de l'effet hypoglycémiant maximum de l'hormone avec le maximum de la vague hyperglycémiante post-prandiale.

D'un point de vue plus théorique, on peut se demander si un régime plus riche en hydrates de carbone, convenablement couvert, administré à ces malades n'aboutirait pas, dans une certaine mesure et dans certains cas, à augmenter les réserves glucidiques du foie.

2° Dans quelques cas, l'évolution de la glycémie à la suite de l'injection d'insuline se fait différemment. La phase d'assimilation reste plus lente, et la phase de restauration anorma-

lement prolongée, mais la dénivellation glycémique est inférieure à celle que l'on enregistrerait chez un diabétique ordinaire à glycémie basale équivalente. La réduction de la chute glycémique est, dans ce cas, le phénomène qui a le plus de conséquence (fig. 15). Ce trouble ne paraît pas en rapport avec la cirrhose hépatique qui accompagne le diabète bronzé; certaines constatations font penser qu'il dépendrait plutôt, par-

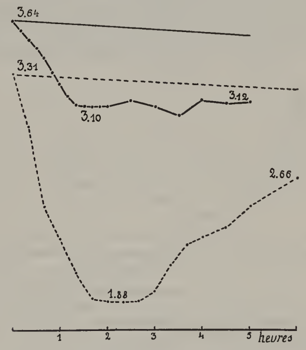


Fig. 15. — Courbes d'hypoglycémie obtenues par injection intra-veineuse de 12 unités d'insuline: . — . chez le sujet de l'observation nº 1; . - - - . chez un sujet diabétique normalement sensible à l'hormone, et à glycémie basale équivalente (courbe personnelle).

Les lignes obliques, passant par les valeurs glycémiques de départ, représentent le comportement spontané de la glycémie, à jeun et au repos, la veille de l'épreuve, et dans les mêmes conditions de temps.

fois, d'un hyperpituitarisme associé. Ce qui a pu légitimer l'emploi de la radiothérapie hypophysaire dans les cas où cette réduction de l'activité hypoglycémiante de l'insuline devient très prononcée; et ce qui peut même suggérer l'emploi d'une thérapeutique polyhormonale, s'il est vrai que le trouble hypophysaire est lui-même secondaire à une insuffisance d'autres glandes endocrines.

COMPORTEMENT DE LA GLYCEMIE, DE 7 HEURES A MIDI, CHEZ LES SUJETS NORMAUX OU DIABETIQUES.

Comportement de la glycémie de 7 heures à midi, chez les sujets normaux ou diabétiques, à jeûn et au repos. Application aux épreuves d'hyperglycémie et d'hypoglycémie provoquées.

(En collaboration avec G. DUMON). *C. R. Soc. Biologie,* T. CXXIX, p. 580, 1938.

(Service de Clinique Médicale : Professeur P. MAURIAC.)

Lorsqu'on veut apprécier, à partir des courbes d'hyperglycémie et d'hypoglycémie provoquées, certaines caractéristiques, telles que : dénivellement maximum, durée du phénomène, aire, ..., on a l'habitude de comparer les valeurs successives de la courbe au taux glycémique initial. Cette façon de faire suppose que ce taux représente un état d'équilibre permanent. Sans doute, il en est bien pratiquement ainsi, chez le sujet normal ; mais il n'en est plus de même chez les diabétiques, pour lesquels de nombreuses recherches concordantes ont montré que la « glycémie basale » ne représente qu'une valeur passagère d'une courbe évolutive spontanément descendante dans la plupart des cas, ascendante dans quelques autres, même dans le courant d'une simple matinée. C'est avec cette courbe spontanée qu'il paraîtrait donc plus satisfaisant de comparer la courbe obtenue dans l'épreuve d'exploration fonctionnelle, ainsi que Depisch et Hasenhorl l'ont conseillé pour l'épreuve d'hyperglycémie provoquée. Cependant Rathery, Roy et Conte ont montré que, chez un diabétique, la courbe glycémique nycthémérale change souvent d'un jour à l'autre. On pourrait dès lors émettre des doutes sur la réalité de l'amélioration que la technique nouvelle prétend apporter, les courbes de la glycémie spontanée manquant de la fixité indispensable pour les comparaisons ultérieures. C'est à l'étude de cette question que nous avons

consacré les présentes recherches, en nous limitant à la période de 7 heures à midi, c'est-à-dire à celle qui est habituellement choisie pour la pratique des épreuves d'exploration fonctionnelle.

Quatre sujets normaux et 27 diabétiques ont été examinés. Ils étaient à jeun depuis la veille au soir 17 heures et restaient dans cet état pendant la durée de l'observation. La glycémie était dosée suivant la micro-méthode de Hagedorn-Jensen, sur du sang prélevé toutes les heures à une veine du pli du coude.

Voici les résultats que nous avons obtenus :

1° Chez les 4 sujets normaux, et chez 26 diabétiques sur 27, il s'est produit une chute de la glycémie.

2° Ces chutes se sont généralement faites d'une façon régulière et continue, depuis la valeur initiale jusqu'à la valeur terminale, sous réserve cependant de quelques oscillations de part et d'autre de la ligne moyenne idéale passant au plus près de chacune des valeurs horaires. Dans quelques cas on a constaté une tendance à l'invariabilité ou même à une hausse légère dans les premières heures.

3° Les différences observées, chez les sujets normaux, entre la valeur initiale et la valeur terminale sont minimes dans la plupart des cas (— 0,02, — 0,07, — 0,02) ; mais non dans tous (— 0,18).

4° Chez les diabétiques les chutes de glycémie sont presque toujours beaucoup plus importantes : dans 4 cas seulement elles furent inférieures à — 0,20 (— 0,04 ; — 0,10 ; — 0,14 ; — 0,18), et dans tous les autres cas elles ont varié de — 0,22 à — 0,65. L'importance de la chute dépend à la fois de plusieurs facteurs, tels que : taux glycémique initial, gravité du diabète, perméabilité rénale, etc..., dont l'importance relative et l'association varient suivant chaque cas.

5° La seule ascension glycémique qui ait été observée (+ 0,35) concernait un sujet recevant de l'insuline. Nous avons constaté, chez un autre diabétique, que l'introduction d'insuline dans le traitement transformait le sens de la variation de la glycémie matinale, et déterminait une ascension de celle-ci.

6° Mesurés à diverses époques chez un même sujet, les dénivellements glycémiques varient d'intensité mais se produisent toujours dans le même sens et suivant un même profil de tracé, à la condition que les mesures soient faites dans les mêmes conditions. Cette variation se réduit d'ailleurs pour des examens rapprochés et faits dans des conditions cliniques analogues, au cours de périodes de stabilisation de l'état diabétique. (Dans les cas où les sujets recevaient de l'insuline, il s'est toujours agi d'insuline ordinaire.

Les premiers de ces résultats sont en accord avec les observations des auteurs antérieurs. Ceux qu'expose le paragraphe 6, montrent que les variations journalières, que présentent les dénivellements glycémiques, n'intéressent que la grandeur et non le sens du phénomène et qu'elles sont le plus souvent d'une faible importance pour des examens rapprochés et faits dans des conditions cliniques identiques. Cette constatation assure, en grande partie tout au moins, la réalité du bénéfice que la technique proposée faisait espérer.

Sans doute pourrait-on encore objecter que la réalisation d'une épreuve fonctionnelle, non seulement surajoute son action propre à l'équilibre déjà existant, mais aussi perturbe même cet équilibre basal, supprimant ainsi tout étalon de mesure. Mais il ne semble pas en être ainsi. On sait en effet qu'un même repas, administré à midi, provoque une glycosurie moins forte que s'il était donné le matin ou le soir, toutes choses étant égales par ailleurs. Comme c'est précisément autour de midi que se produit le maximum de la chute spontanée de la glycémie, on peut penser que c'est à ce phénomène qu'est due la diminution relative de la glycosurie consécutive au repas de midi. Ce qui tendrait à prouver que les modifications provoquées par ce repas ne troublent pas le comportement spontané de la régulation glycémique. D'ailleurs il ne faut pas perdre de vue que ce que l'on veut comparer, c'est ce que l'épreuve détermine globalement par rapport à ce qui se produit spontanément en dehors d'elle ; et c'est bien cela que la technique proposée permet de faire.

En *conclusion*, pour obtenir en pratique, à partir des épreuves d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie provoquées, des résul-

tats aussi significatifs que possible, et plus satisfaisants que ceux que donne la technique habituellement suivie, on procédera, au moins chez les sujets diabétiques, de la façon suivante: 1°) détermination du module propre des variations spontanées de la glycémie de 7 heures à midi chez le sujet maintenu à jeun et au lit; 2°) réalisation de l'épreuve d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie provoquées, le lendemain dans les mêmes conditions; 3°) établissement et comparaison des courbes ainsi obtenues à 24 heures d'intervalle.

X

ETUDE BIOLOGIQUE
D'UN CAS DE
DIABETE CHEZ UN ACROMEGALE.

(*Service de Clinique Médicale :* Professeur P. Mauriac.)

Insulino-résistance et radiothérapie dans le diabète acromégalique.

(En collaboration avec M. le Professeur P. Mauriac et MM. P. Broustet et R. de Lachaud). *Progrès Médical,* N° 12, 19 mars 1938.

Il s'agit d'un homme de 49 ans, dont l'état acromégalique et le syndrome diabétique, à peu près contemporains l'un de l'autre, datent de 6 mois environ. La glycosurie est de 207 grammes par jour, avec 0 gr. 15 de corps cétoniques seulement. Un régime comprenant 100 grammes d'hydrates de carbone, 150 grammes de protides et 150 grammes de lipides, et l'injection biquotidienne de 5 unités d'insuline, suffisent tout d'abord à réduire cette glycosurie à quelques grammes.

Dans la suite, et au cours d'un traitement radiothérapique hypophysaire, on assiste à une flambée diabétique qui oblige à porter l'insuline jusqu'à 120 unités par jour ; alors se produit une nouvelle rémission qui permet de diminuer rapidement les doses d'hormone jusqu'à 40 unités.

C'est cette évolution particulière qui est rapportée en détails, avec observations et dosages journaliers effectués pendant plus de trois mois. Dans l'exposé, nous discutons le rôle qu'ont pu éventuellement jouer, dans le déterminisme des phénomènes, d'une part la radiothérapie, d'autre part les réactions spontanées de l'affection hyophysaire dont on connaît les flambées évolutives capricieuses.

Quelle que soit d'ailleurs l'origine réelle des faits, il est un phénomène sur lequel nous attirons particulièrement l'attention, qui est le suivant : pendant la période où les doses importantes d'insuline ont été nécessaires, jusqu'à 120 unités *pro*

die, nous pratiquons une épreuve d'hypoglycémie provoquée (12 unités intra-veineuses), et nous constatons une réduction manifeste de l'action hypoglycémiante de l'hormone (fig. 16).

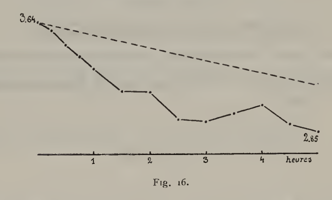


Fig. 16.

Plus tard, lorsqu'on peut de nouveau ne faire que 40 unités par jour, l'épreuve de nouveau est effectuée dans les mêmes conditions; contre toute attente, elle fournit un tracé à peu près identique au premier, traduisant une égale résistance à l'hormone (fig. 17).

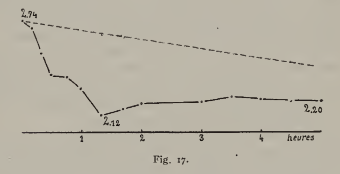


Fig. 17.

C'est cette opposition entre le comportement clinique et les enseignements des épreuves d'exploration fonctionnelle que nous soulignons tout particulièrement, en conclusion de l'exposé.

XI

LES SYNDROMES HYPERCHLORHYDRIQUES
CHEZ LES
DIABETIQUES TRAITES PAR L'INSULINE.

(*Service de Clinique Médicale :* Professeur P. Mauriac.)

Des syndromes hyperchlorhydriques chez les diabétiques traités par l'insuline.

(En collaboration avec M. le Professeur P. Mauriac et P. Lavial), *Le Progrès Médical,* n° 32-33, 6-13 août 1938.

Il s'agit d'un sujet de 32 ans, dont le diabète, datant de 5 ans, n'a jamais été sérieusement traité. L'aggravation récente de son état entraîne son hospitalisation. L'examen somatique est négatif, de même l'étude des antécédents personnels et familiaux. La glycosurie quotidienne s'élève à 184 gr., avec 4 litres de diurèse ; la glycémie basale est au-dessus de 3 gr. p. 1.000 ; la cétonurie est faible.

La réduction de ce syndrome diabétique se montre difficile et demande jusqu'à 130 unités d'insuline par jour (50+40+40) ; malgré ces doses, il persiste toujours de 15 à 60 gr. de sucre dans les urines du nycthémère, tandis que, paradoxe apparent, se produisent, vers la fin de la matinée ou la première moitié de l'après-midi, des manifestations mineures d'hypoglycémie (transpirations, obnubilations, tremblements...). Le fractionnement des urines montre que le sucre est présent, toujours dans les urines de la matinée, parfois, mais à dose peu importante, dans les deux autres échantillons. L'épreuve d'hypoglycémie provoquée (12 unités d'insuline intra-veineuses) révèle une sensibilité parfaitement normale. Enfin, l'étude des divers taux glycémiques du nycthémère objective l'extrême instabilité des valeurs de la glycémie, tantôt fortement au-dessus, tantôt franchement au-dessous, rarement au niveau de la valeur normale. En bref, on se trouve en présence d'un de ces cas de diabètes instables dont les exemples sont assez fréquents chez les enfants.

Mais ce qui retient surtout notre attention, par suite du caractère inhabituel que présente ce phénomène, c'est l'existence d'un syndrome hyperchlorhydrique rebelle aux thérapeutiques habituelles. C'est durant les premiers mois de son séjour que le sujet se plaint de troubles gastriques ; il s'agit d'aigreurs et de brûlures épigastriques, apparaissant vers la fin de la matinée ou au début de l'après-midi. Par leur intensité et leur résistance aux alcalins, ces troubles sont, pour le sujet, une gêne dont il ne cesse de se plaindre. Ces troubles coïncident parfois avec les manifestations hypoglycémiques déjà signalées ; il est remarquable que celles-ci ne comportèrent à peu près jamais de « faim douloureuse », le malade présentant alors une forte répulsion pour les aliments, qui fut pour nous une gêne dans la réalisation de l'équilibre thérapeutique. Mais le plus souvent le syndrome hyperchlorhydrique est distinct de ces manifestations, celles-ci ne survenant que de temps à autre, alors que la sensation de brûlure est à peu près quotidienne. Dans tous les cas, cependant, que les manifestations gastriques d'une part, et hypoglycémiques d'autre part, surviennent ensemble ou séparément les unes des autres, elles se produisent toujours au même moment de la journée. Et l'étude du comportement de la glycémie durant la journée, précise qu'en effet, les signes d'hyperchlorhydrie se produisent durant les périodes où le taux glycémique descend au-dessous de la normale, même lorsque cette baisse ne s'accompagne pas des signes habituels de l'hypoglycémie.

Ultérieurement, les modifications, apportées à l'insulinothérapie et aux repas, amènent une meilleure stabilisation de la glycémie et atténuent, puis suppriment les manifestations gastriques (fig. 18).

Cette relation de cause à effet est d'ailleurs conforme aux résultats des recherches expérimentales. Il est démontré, en effet, que si l'insuline est capable d'accroître les contractions gastriques, ainsi que le volume et la richesse chlorhydrique du suc gastrique, propriété qui a été mise à profit pour l'exploration fonctionnelle gastrique, ce n'est point par une action propre directe, ni par suite d'impuretés vagotoniques ou vasodilatatrices, mais bien par la production d'un état d'hypogly-

cémie qui excite les centres bulbaires du pneumogastrique; l'effet secrétoire débute pour un taux glycémique de 0,75 p. 1.000 environ. Cette relation de causalité entre l'état d'hypoglycémie et la sécrétion gastrique a été trouvée chez l'homme, diabétique ou non diabétique, par plusieurs auteurs.

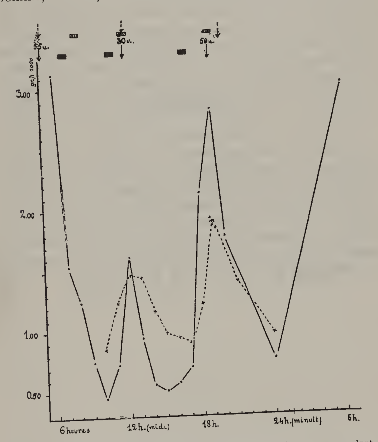


Fig. 18. — Comportement de la glycémie durant le nycthémère : . — . pendant la période de production des manifestations hypoglycémiques et gastriques; . - - - . après disparition de ces syndromes. (▬ repas; ↓ injections d'insuline).

L'observation que nous venons de rapporter est une nouvelle illustration clinique de cette notion expérimentalement établie. Au début comme à la fin de l'hospitalisation, en effet, la quantité d'insuline injectée était la même; mais la suppression des périodes d'hypoglycémie a amené la disparition

du syndrome hyperchlorhydrique qui, jusque-là, avait résisté aux médications habituelles.

Les considérations précédentes conduisent à insister sur les deux applications pratiques suivantes :

1° Les cures d'insuline doivent, dans certains cas de diabète instable et aussi chez des sujets non diabétiques, être suivies de très près, si l'on veut écarter la détermination des troubles toujours gênants et parfois même opposés au résultat recherché, comme cela se produirait dans le traitement d'un ulcère gastrique par l'hormone pancréatique. Il faut couvrir largement la dose d'insuline par une quantité suffisante de glucides, si l'on veut éviter les hypersécrétions gastriques.

2° D'autre part, cette observation montre que, parmi les manifestations d'hypoglycémie, le syndrome hyperchlorhydrique peut occuper cliniquement le premier plan et parfois même exister seul. Pratiquement, l'apparition d'un tel syndrome, chez un sujet quelconque soumis à un traitement insulinique, doit faire soupçonner la chute exagérée de la glycémie. Le syndrome hyperchlorhydrique peut représenter un signal d'alarme qui doit mettre en garde contre l'hypoglycémie menaçante.

CHAPITRE III

SUJETS DIVERS

I

LA RESPIRATION DE CHEYNE-STOKES.

La respiration de Cheyne-Stokes.
Biologie Médicale, mai 1939.

Dans cette revue générale, nous nous sommes efforcé de grouper les connaissances anciennes et les acquisitions nouvelles, d'ordre clinique, expérimental et thérapeutique, de façon à tenter de faire le point de la question à l'heure actuelle.

I. — Etude clinique.

Bien que déjà parfaitement décrit dès 1786 par Nicolas, de Grenoble, ce type respiratoire reçut, de la part de Traube, le nom de respiration de Cheyne-Stokes, en l'honneur de deux médecins irlandais qui, en 1818 et 1854 respectivement, en avaient, pour la première fois à sa connaissance, fourni la description.

C'est une respiration intermittente et périodique. Chaque période comprend une phase de repos respiratoire absolu d'une durée de 5 à 54 secondes, et une phase d'activité respiratoire, d'une durée de 15 à 75 secondes, pendant laquelle les mouvements respiratoires augmentent progressivement d'intensité, de fréquence, et de puissance, jusqu'à un fastigium à partir duquel ils diminuent régulièrement jusqu'à la pause respiratoire suivante. Le cycle complet s'étend sur un temps allant de 30 secondes à 1 minute 45 secondes.

En même temps que la respiration évolue suivant ce type, d'autres symptômes se manifestent dans les divers appareils de l'économie: système nerveux, et appareil circulatoire en particulier.

Pendant la pause, la conscience est toujours diminuée, parfois même complètement abolie. Mais, chose remarquable, on peut toujours tirer le sujet de cette torpeur, hormis, bien entendu, le cas de coma, par une excitation plus ou moins vive. Ce réveil psychique ainsi provoqué interrompt la pause et relance la respiration, ce qui explique que le Cheyne-Stokes

ne peut être bien observé que dans le silence et le calme le plus absolus. A la période d'activité respiratoire, la conscience revient d'elle-même progressivement et peut même s'exalter jusqu'à constituer le « délire respiratoire » ; mais cette activité psychique a presque toujours un caractère onirique. Par ailleurs, des phénomènes moteurs divers peuvent se produire, soit à l'une soit à l'autre des deux phases du cycle respiratoire. On peut également noter périodiquement des troubles de la sensibilité ou de la réflectivité médullaire, ou encore des manifestations oculo-pupillaires.

De même en est-il pour le pouls, pour la pression sanguine et pour la tension du liquide céphalo-rachidien.

Multiples sont les circonstances cliniques dans lesquelles on peut observer le rythme de Cheyne-Stokes :

— dans certaines affections purement cardiaques (pouls lents, permanents ou paroxystiques...) ;

— dans les affections cérébrales les plus variées (traumatismes craniens, hémorragies méningées ou cérébrales, ramollissements cérébraux, tumeurs cérébrales, hypertensions intracraniennes, méningites aiguës... et bien d'autres affections plus rarement il est vrai) ;

— dans les infections généralisées aiguës (typhoïde, diphtérie) dans leurs formes graves ;

— dans l'urémie, ce qui est un cas très fréquemment rencontré, à condition de garder à ce terme sa signification complexe qui vise à la fois, et sans distinction, l'hyperazotémie, la rétention chlorurée, l'hypertension et leur cortège de lésions organiques de nature cardio-vasculaire ;

— dans des intoxications diverses (oxyde de carbone, bromures, chloral, morphine).

A côté du type respiratoire qui vient d'être défini, et auquel doit être réservé le nom de « respiration de Cheyne-Stokes », il existe des rythmes voisins, également périodiques et se rapprochant plus ou moins du rythme précédent. Ils peuvent exister dans les mêmes conditions que le Cheyne-Stokes, et même le précéder, le remplacer ou alterner avec lui. A ce titre, ils peuvent être qualifiés de « congénères du Cheyne-Stokes ».

Enfin, on doit rappeler qu'une véritable respiration de Cheyne-Stokes peut s'observer durant le sommeil, chez un sujet sans manifestation pathologique ; c'est le « Cheyne-Stokes du sommeil ».

Le Cheyne-Stokes étant avant tout une manifestation déterminée par des états divers, sa signification *pronostique* est commandée par la gravité des causes dont il relève et, par conséquent, variable. Mais il ressort, d'autre part, de ce qui précède, que l'apparition de ce trouble chez un malade est l'indice d'un fléchissement grave de l'organisme.

II. — Etude expérimentale.

On a pu parfois retrouver des rythmes de Cheyne-Stokes, chez l'animal :

Soit par simple observation (animaux en état d'hibernation [Mosso]) ; soit par expérimentation provoquée.

Des succès ont été obtenus avec les techniques diverses suivantes :

1° Par des intoxications exogènes (hydrogène sulfuré, digitaline, peptones, adrénaline... et surtout les anesthésiques : morphine, chloral).

2° Par des lésions du système nerveux :

- *a*) Lésions bulbaires : en produisant un épanchement sanguin autour du bulbe (Schiff) ;
- *b*) Lésions cérébrales ou décérébration : Joukowski, Pachon.

3° Par des modifications du régime circulatoire de l'encéphale : en dérivant partiellement l'irrigation cérébrale (Hill).

4° Par des modifications respiratoires primitives : en réalisant un besoin d'oxygène sans excès de gaz carbonique (Douglas et Haldane).

(Toutes ces reproductions expérimentales sont exposées et analysées en détails, dans le mémoire).

III. — Synthèse pathogénique.

Entre les observations cliniques et les faits expérimentaux, certaines concordances s'imposent : telles par exemple celles qui existent entre la compression expérimentale du bulbe et

la réalisation clinique d'un Cheyne-Stokes par enclavement bulbaire.

C'est sur la base de concordances de cet ordre que reposent les théories fondamentales qui se proposent de donner une explication générale du Cheyne-Stokes de l'homme.

Théorie bulbaire.

Elle a été énoncée par Traube :

Les lésions, qui aboutissent à la production du Cheyne-Stokes, déterminent toutes un phénomène intermédiaire commun qui est la gêne de l'irrigation des centres bulbaires. Mal irrigué, le centre respiratoire devient moins excitable et ne répond plus qu'à une concentration accrue en gaz carbonique, d'où production d'une pause respiratoire qui sera à l'origine de l'évolution périodique. Quant à l'accélération gràduelle du rythme, Traube l'expliquait par une modification de la sensibilité du centre bulbaire relevant des excitations réflexes venues de la périphérie affectée elle-même par les variations du gaz carbonique.

Théorie cérébrale.

Cette théorie était en germe dans les expériences de Fr. Franck et surtout de Mosso, sur la « respiration de luxe ». Mais elle ne fut nettement énoncée et ne connut son plein succès qu'à la suite des expériences de décérébration de Pachon. Quand disparaît l'influence du cerveau, qui normalement exerce un tonus régulier sur la respiration, la « respiration de luxe » tend à disparaître et le rythme périodique apparaît.

Théorie anoxémique.

C'est la dernière venue. Elle a été édifiée par Douglas et Haldane, à la suite de leurs travaux montrant qu'on peut facilement faire apparaître une respiration de Cheyne-Stokes, même chez l'homme normal, en déterminant chez lui un besoin d'oxygène sans excès de gaz carbonique. En contre-épreuve, l'administration d'oxygène rétablissait un rythme respiratoire normal.

Synthèse des trois théories précédentes.

A l'heure actuelle, ce sont les théories cérébrale et anoxémique qui sont en faveur, cette dernière surtout. Telle qu'elle a été formulée par ses auteurs, elle paraît permettre d'expliquer un bon nombre d'observations cliniques. En outre, Dautrebande et Régnier ont montré qu'en réalité sa valeur était plus générale encore, si l'on veut bien considérer que le « besoin d'oxygène », dont souffre l'organisme, peut être, non seulement d'origine anoxémique proprement dite, mais aussi d'origine circulatoire.

A vrai dire, d'ailleurs, cette théorie du « besoin d'oxygène » ne s'oppose pas aux deux théories précédentes. Elle met en lumière l'importance d'un facteur humoral sans préjuger de son action propre sur les centres bulbaires ou cérébraux. Dès lors, il est possible d'intégrer dans une conception plus générale les divers mécanismes successivement invoqués dans la genèse du Cheyne-Stokes.

Notions supplémentaires indispensables.

Mais, même associées, les diverses théories précédentes ne paraissent pouvoir résoudre entièrement le problème de la respiration de Cheyne-Stokes.

Par des expériences diverses, et en particulier par interposition de résistances dans le circuit inspiratoire d'un sujet sain, Dautrebande a montré l'existence d'un Cheyne-Stokes de fatigue qui ne répond plus à l'administration d'oxygène, s'il dure déjà depuis un certain temps. D'autre part, l'étude minutieuse de l'expérience de Douglas et Haldane montre que, pendant la pause, le centre respiratoire se trouve en état d'hypoexcitabilité. Ainsi, sans admettre avec les auteurs anciens tels que Brown-Sequard, que la fatigue et l'hypoexcitabilité des centres nerveux jouent un rôle déterminant exclusif, on est conduit à penser que cet état peut intervenir pour assurer et entretenir ce rythme respiratoire déclanché par d'autres mécanismes. C'est peut-être à cette hypothèse qu'il convient de rapporter certains caractères propres aux Cheyne-Stokes observés en clinique, tels que sa longue durée par exemple qui s'oppose à la brièveté des Cheyne-Stokes expérimentaux.

Toutefois, un caractère pourtant fondamental du rythme reste inexpliqué : c'est l'allure régulièrement ondulante de la respiration. La théorie bulbaire a cherché à en donner une explication, mais n'a apporté aucun argument de démonstration. La théorie cérébrale même propose le fait observé, mais sans en élucider le mécanisme. De leur côté, les tenants de la théorie anoxémique se satisfont avec les variations périodiques de l'oxygène et du gaz carbonique ; à vrai dire, ces variations expliquent certes le caractère périodiquement intermittent, mais ne paraissent pouvoir légitimer la progressivité remarquable des phases ascendante et descendante des périodes d'activité respiratoire ; le premier mouvement respiratoire ayant pour effet d'augmenter l'oxygène et de diminuer le gaz carbonique, devrait, semble-t-il, pour cette double cause, produire une apnée immédiate. Or, il n'en est rien : la respiration se poursuivant pendant un certain temps encore selon une intensité croissante. Tout semble se passer comme si un phénomène intermédiaire existait entre le besoin d'oxygène et le rythme de Cheyne-Stokes. Les faits apportés par Bremer et Thomas permettent d'imaginer, au moins à titre d'hypothèse de travail, que les phénomènes s'enchaînent de la façon suivante : le dispositif expérimental crée un besoin d'oxygène ; celui-ci détermine une activité périodique du cortex cérébral (Bremer et Thomas) ; à son tour, le cortex impose au centre bulbaire un fonctionnement rythmique ondulant dont la respiration de Cheyne-Stokes est la manifestation. Et ce rythme dure autant que se prolonge le besoin d'oxygène.

Enfin, il est peut-être possible, sous certaines conditions, d'étendre aux centres sous-corticaux cette notion de l'activité rythmique du système nerveux qui, à vrai dire, avait déjà été entrevue par Stern et par Pic, dès la fin du siècle dernier, pour des raisons d'ailleurs purement cliniques.

IV. — THERAPEUTIQUE.

En dehors du traitement étiologique qui n'a pas sa place ici, la question de la thérapeutique du Cheyne-Stokes en lui-même se pose dans deux éventualités : ou bien il s'agit d'un traitement destiné au Cheyne-Stokes lui-même, par exemple

lorsque les phases d'activité respiratoire arrivent à constituer une gêne véritable pour le repos du sujet, ou bien il s'agit d'un traitement dirigé contre le trouble fonctionnel cellulaire dont le rythme périodique est la manifestation.

En se basant sur les données fondamentales fournies par l'étude pathogénique, on peut songer à agir sur le « besoin d'oxygène » et sur l'état fonctionnel du système nerveux, qui sont les deux facteurs fondamentaux de la respiration périodique.

Le « besoin d'oxygène ».

Employée dès 1905 par Pembrey et Allen, avec de bons résultats, l'oxygénothérapie fut souvent utilisée par la suite, principalement depuis les expériences démonstratives de Douglas et Haldane. Dans l'ensemble, cependant, les résultats obtenus en clinique ont été bien inférieurs à ceux que l'expérimentation faisait espérer. Ce qui s'explique, au moins en partie, par le fait qu'elle ne peut agir que sur les Cheyne-Stokes anoxémiques proprement dits, et non sur ceux qui sont dus à un besoin d'oxygène circulatoire, lesquels réclament nécessairement une thérapeutique cardio-tonique. De plus, il ne faut pas oublier qu'en fournissant de l'oxygène, non seulement on agit sur le rythme de Cheyne-Stokes, mais, de plus, on tempère d'autres conséquences de ce besoin d'oxygène, principalement ses effets secondaires nocifs sur les tissus en général et le myocarde en particulier.

L'état fonctionnel du système nerveux.

Le rôle que jouent les états de fatigue et d'hypoexcitabilité du centre respiratoire, d'une part, et d'insuffisance cérébrale, d'autre part, doit :

1° *Faire rejeter les dépresseurs des centres nerveux* et, en particulier, les opiacés dont l'action parfois sédative sur le rythme périodique n'est que la traduction d'une insuffisance cérébrale plus profonde ;

2° *Faire utiliser les toniques de ces centres.* Pratiquement, ce sont ces analeptiques des centres respiratoires qui ont à leur actif les réussites les plus nombreuses : camphre, cora-

mine, lobeline, cardiazol, hexétone, caféine, spartéine et surtout la théophylline-éthylène-diamine (le mécanisme d'action de ces corps est étudié).

C'est dans ce même groupe des excitants cérébraux qu'il faut faire entrer le gaz carbonique, utilisé souvent avec succès depuis Pembrey et Allen.

En terminant, on doit remarquer que, quelle que soit la valeur théorique de ces divers agents thérapeutiques, ils ont, en pratique, isolés ou même associés, des limites d'action malheureusement assez étroites ; ce qui tend à montrer que, si nos connaissances ont certainement progressé, nous sommes cependant encore loin de connaître la vérité toute entière.

Dans les problèmes que pose la médecine, l'expérimentation révèle à la fois sa force et ses limites, et c'est pourquoi l'observation clinique, suivant la pure doctrine de Claude Bernard lui-même, ne saurait abdiquer aucun de ses droits, ni laisser sous-estimer aucun des éléments de connaissance qu'elle apporte en propre.

II

RECHERCHES SUR L'ACTION DES DI-NITRO-PHENOLS SUR LE METABOLISME DES LEVURES ET DES BACTERIES DE LA FERMENTATION LACTIQUE.

(Laboratoire de Chimie physiologique de la Faculté des Sciences : Professeur L. GÉNEVOIS)

1° **Action des di-nitro-phénols sur la croissance et le métabolisme de la levure de boulanger.**
(En collaboration avec M. le Professeur L. GÉNEVOIS), *C. R. Soc. Biologie,* T. CXI, p. 181, 1932.

2° **Action des di-nitro-phénols sur la respiration des levures et des bactéries de la fermentation lactique.**
(En collaboration avec M. le Professeur L. GÉNEVOIS), *C. R. Soc. Biologie,* T. CXVII, p. 368, 1934.

3° **Action du di-nitro-phénol 1, 2, 4, sur la levure de boulanger française (levure Springler).**
(Avec M. le Professeur L. GÉNEVOIS), *C. R. Soc. Biologie,* T. CXVIII, p. 1.534, 1935.

Injectés, à la dose de 10 mgr. par kilog, à des vertébrés, l'α di-nitro-phénol développe une hyperthermie intense ; c'est pourquoi Magne, Mayer et Plantefol ont proposé, pour ce corps, le nom de « thermol », le considérant comme un agent augmentant d'une façon générale les oxydations cellulaires. Il nous a donc paru intéressant d'étudier l'action des di-nitro-phénols, directement, sur les cellules de la levure de boulanger, d'une part en ce qui concerne leur croissance, d'autre part en ce qui a trait à leur métabolisme par la méthode manométrique de Warburg.

Dilués à 100 mgr. par litre, les di-nitro-phénols α, β et γ tuent à peu près les 9/10 des cellules présentes ; parallèlement,

et en quelques minutes, l'intensité respiratoire et l'intensité de fermentation tombent également au dixième environ de leurs valeurs précédentes. A la suite des résultats différents, ultérieurement publiés par Plantefol avec la levure de brasserie, nous avons répété nos expériences avec des levures de boulanger de diverses marques et dans diverses conditions (soit en milieu minéral ou glucosé, soit en présence d'un peu d'alcool). Dans aucun cas, l'intensité respiratoire n'a été augmentée. Nous avons, de plus, effectué des expériences analogues avec une bactérie de la fermentation lactique (Bac. Delbruckii), mise en présence d' α di-nitro-phénol, soit tel quel, soit réduit. Il n'y eut jamais d'augmentation de l'intensité respiratoire, alors que le bleu de méthylène provoquait une hausse de 600 p. 100 de la consommation en oxygène. L'action du di-nitrophénol 1, 2, 4 (α d. n. phénol) sur les microorganismes, en tant qu'hyperthermisant, est donc moins générale que celle du bleu de méthylène ; elle est sans doute beaucoup plus complexe.

D'autre part, si, au lieu d'effectuer ces expériences avec de la levure de boulanger en suspension dans des solutions de saccharose phosphatées, on opère dans ces mêmes milieux additionnés d'autolysat de levure (10 %) ou de sérum sanguin (20 %), on observe que les dérivés α et β perdent toute nocivité sur le métabolisme de fermentation et de respiration, tandis que le dérivé γ reste tout aussi toxique. Il y a là une confirmation de la loi, entrevue par les pharmacologistes, d'une efficacité beaucoup plus considérable des dérivés para.

De plus, et dans ces mêmes dernières conditions expérimentales, les dérivés α et β , tandis qu'ils perdent leur nocivité sur le métabolisme, conservent une action inhibitrice sur la croissance des cellules en aérobiose comme en anaérobiose, qu'ils diminuent dans une proportion de 60 à 80 p. 100. Il y a donc, dans ces conditions, une inhibition spécifique de la croissance, sans inhibition du métabolisme.

III

LES FACTEURS TISSULAIRES DE LA RETENTION D'EAU.

Rapport présenté au Congrès de la diurèse.
Vittel, 27-28-29 mai 1939.
(En collaboration avec M. le Professeur P. MAURIAC).

Les facteurs tissulaires de la rétention d'eau sont ceux qui assurent l'hydrophilie tissulaire.

Chez l'homme, l'eau représente environ les 2/3 du poids du corps. Elle se trouve, pour sa presque totalité, dans les tissus; le sang n'en contient, en effet, que 4 à 5 p. 100 de la quantité totale. Cette masse d'eau est dispersée dans les divers tissus de l'organisme suivant des proportions qui varient selon chaque viscère. Cette répartition inégale provient, avant tout, de ce que les divers tissus représentent, relativement à la masse du corps, des masses souvent fort différentes les unes des autres; dans une moindre mesure, elle peut résulter des variations qui existent dans les quantités respectives d'eau que 100 gr. de tissu contiennent. Ces valeurs varient suivant les espèces, mais elles conservent, pour une même espèce, une fixité remarquable.

Cette « *eau tissulaire* » peut se trouver à l'intérieur des cellules, ou à l'extérieur de celles-ci. L'eau cellulaire comprend : l'eau de constitution, l' « eau libre » qui représente la part la plus importante, et l' « eau liée » d'une façon encore hypothétique. L'*eau extra-cellulaire* se trouve contenue dans le « système lacunaire d'Achard ». Suivant certaines recherches, 26 p. 100 de l'eau tissulaire globale de tout l'organisme se trouvent dans les espaces interstitiels, et 74 p. 100 dans les cellules elles-mêmes.

Un certain nombre d'observations cliniques ou expérimentales conduisent à penser que, dans les états de rétention, c'est dans les espaces intercellulaires et les espaces interlamellaires du tissu conjonctif (eau lacunaire) que se trouve conte-

nue la majeure partie de l'eau tissulaire, tandis que les cellules et les lamelles conjonctives (eau cellulaire) ne prennent qu'une part réduite dans le phénomène. C'est donc le tissu conjonctif qui, en dernière analyse, paraît être le plus apte à retenir de l'eau, puisque c'est lui qui possède les espaces lacunaires les plus importants. On peut donc finalement penser que, pour des conditions données et toutes choses étant égales par ailleurs, un tissu retiendra d'autant plus d'eau qu'il contiendra davantage de tissu conjonctif, et que ce tissu lui-même sera d'une texture plus lâche. Ce facteur tissulaire de la rétention d'eau peut être désigné, semble-t-il, sous le nom de facteur morphologique.

Mais d'autres constatations expérimentales amènent à penser que la part cellulaire n'est peut-être pas toujours à négliger dans les phénomènes de rétention tissulaire en clinique, au moins dans certaines conditions.

Le facteur hydrostatique ne peut être considéré que pour l'eau lacunaire. Quelques notions que l'on admette, que la circulation lacunaire existe ou n'existe pas, qu'elle se fasse dans une cavité unique ou à travers des membranes perforées, les liquides lacunaires sont soumis à une pression hydrostatique qui est la résultante d'un équilibre entre le flux d'apport venant des cellules et des capillaires artériels, et le flux de rejet vers ces mêmes cellules et les capillaires veineux et lymphatiques, ces échanges se faisant dans les limites des espaces conjonctifs plus ou moins extensifs, et plus ou moins distendus. Mais cette pression hydrostatique lacunaire n'a pas d'existence propre ; elle est secondaire aux pressions qui s'exercent autour d'elle (toutes choses étant égales par ailleurs). Etant passive, on ne peut la retenir comme un facteur tissulaire de la rétention d'eau. Cependant, on peut concevoir qu'au fur et à mesure du déversement liquide dans les espaces lacunaires, la pression hydrostatique de ces espaces augmente d'autant plus fortement et plus rapidement que ces espaces sont moins extensibles. C'est la part personnelle que le système lacunaire prend dans la constitution de sa pression hydrostatique ; au fond, cette part relève de la morphologie de ce tissu, et nous nous retrouvons en face du facteur morphologique de la rétention d'eau.

En ce qui concerne les facteurs physiques et chimiques, il faut envisager deux équilibres successifs : l'un hémolympho-lacunaire, l'autre lacuno-cellulaire, dont l'équilibre vasculo-tissulaire est la résultante. Ces équilibres se réalisent à travers des membranes semi-perméables représentées par l'endothélium capillaire et par la membrane cellulaire. Les mêmes facteurs jouent des deux côtés de ces membranes; les principaux sont le pH, la concentration en ions minéraux, la concentration en colloïdes, les concentrations en lipides. Et le mouvement de l'eau dépend, non point tant des valeurs absolues de ces facteurs que de leurs valeurs relatives. Le milieu lacunaire est un milieu en perpétuel changement dont les facteurs physico-chimiques, réglant l'appel ou le rejet de l'eau, dépendent des milieux sanguin et cellulaire. La cellule est, au contraire, un milieu dont la constance est assurée, en ce qui concerne l'eau, par l'équilibre circulatoire, par le fonctionnement régulier des émonctoires, par l'intégrité du système cérébro-spinal et vago-sympathique, par certaines sécrétions hormonales... A l'état pathologique, de nombreuses causes, locales et générales, peuvent réaliser dans les tissus des conditions physico-chimiques de rétention d'eau et constituent, par là, des facteurs tissulaires de la rétention d'eau. Mais ils ne peuvent être isolés de ce qui se passe dans le sang et dans la lymphe. Les tissus n'ont d'action que par rapport à l'état du liquide environnant.

Malgré la complexité du problème, certaines méthodes ont cependant la prétention de mesurer le pouvoir d'imbibition des tissus chez le sujet vivant. Telles sont l'épreuve de Aldrich et Mac Clure, celle de Labbé et Violle, et leurs dérivées. Mais la valeur de ces méthodes est critiquable.

Au terme de cette discussion sur « les facteurs tissulaires de la rétention de l'eau », il apparaît qu'un seul facteur peut être retenu comme appartenant en propre à certain tissu : le facteur morphologique; la constitution spéciale du système lacunaire peut être, en effet, considérée comme un facteur tissulaire de rétention d'eau.

Tous les autres éléments envisagés ne sont pas spéciaux aux tissus; on les trouve semblables au niveau du sang et de la

lymphe qui les baignent. Ce n'est que par suite des variations du rapport entre l'état de ces éléments, d'une part dans le sang, d'autre part dans les tissus, que l'eau passe des tissus dans le sang ou du sang dans les tissus; c'est parce que ces variations ne se font pas parallèlement qu'il y a attirance de l'eau d'un côté ou de l'autre, c'est-à-dire qu'il y a hydrophilie sanguine ou hydrophilie tissulaire.

La notion d'hydrophilie tissulaire, isolée de l'individualité biologique, est artificielle; et son étude nous entraîne sur un butoir, parce qu'imprévisibles d'une minute à l'autre sont les conditions que la vie de l'ensemble impose aux tissus.

IV

OBSERVATIONS CLINIQUES

Nous nous bornons ici à donner une courte analyse de quelques-unes des observations cliniques, dont la liste complète se trouve au début de cet exposé de titres et travaux.

MALADIES INFECTIEUSES

A propos d'un cas de spirochétose ictérigène à allure d'ictère infectieux.

(En collaboration avec M. le Professeur agrégé R. de Grailly), *Gazette Hebd. des Sc. Méd. de Bordeaux,* n° 8, 24 février 1935.

Il s'agit d'un exemple de leptospirose ictérigène fruste, se présentant comme un ictère infectieux bénin. Le diagnostic fut cliniquement pressenti, par suite de certaines particularités: période fébrile pré-ictérique avec début brusque, rachialgies et myalgies; il fut biologiquement établi par la mise en évidence de spirochètes dans les urines au 15e jour de la maladie: l'injection du culot de centrifugation de 5 cc. à un cobaye détermina un syndrome ictéro-hémorragique au bout de 6 jours d'incubation; ce syndrome fut transmissible en série, par inoculation de pulpe hépatique et splénique, à trois autres cobayes successivement qui présentèrent ce même état six jours après l'injection. L'imprégnation argentique de coupes de rein et de foie de ces cobayes montra l'existence de spirochètes.

A l'occasion de cette observation, nous avons groupé les différents signes qui, aux périodes d'installation, d'état et de convalescence d'un syndrome ictérique chez l'homme, doivent faire pressentir la leptospirose.

Méningite à colibacilles, terminaison d'une infection des voies biliaires.

(En collaboration avec MM. F.-J. Traissac et Dutrénit), *Société de Médecine de Bordeaux,* 3 juillet 1936.

A l'occasion de cette observation, nous avons inspiré une thèse sur les « Méningites à colibacilles chez l'adulte » (Ernest Poyet, Bordeaux, 1936). Il s'agissait d'une femme de 60 ans, atteinte de lithiase cholédocienne infectée. Lors des accès fébriles, on trouvait dans les urines des germes du type colibacille. Après un mois et demi d'évolution, la malade présente brusquement un syndrome méningé et meurt deux jours après; le liquide céphalo-rachidien était purulent et contenait des bacilles du type coli. L'identification du germe a été établie par MM. Moureau et Martin, au Laboratoire de Bactériologie de la Faculté de Médecine.

Septicémie à staphylocoques.

(En collaboration avec H. Pouyanne), *Société Anatomo-Clinique de Bordeaux,* 15 avril 1937.

Il s'agit d'un homme de 52 ans, présentant un syndrome septicémique avec température élevée, oligurie très marquée, avec 1 gr. 65 d'azotémie, pétéchies, état méningitique avec L.C.R. purulent et hémorragique. Mort en huit jours.

Nous avons pu établir le rôle causal pathogène d'un staphylocoque. Ce germe a, en effet, été isolé, *in vivo,* dans le sang par hémoculture, dans le liquide céphalo-rachidien (examen direct et culture) et, *post-mortem,* dans les micro-abcès du foie et des reins. Ce staphylocoque était peu chromogène; il ne s'est pas montré pathogène pour le cobaye, à la dose de 1 cc. 5 (culture en bouillon, datant de 24 heures) injecté sous la peau; mais il déterminait la mort du lapin 72 heures après injection intra-veineuse de 1 cc. du bouillon de culture, au milieu d'un tableau séméiologique analogue à celui présenté par le malade; la nécropsie montrait également des abcès miliaires du foie et des reins.

Maladie de Bouillaud abarticulaire, à forme typhique, avec laryngite, rhino-pharyngite suppurée et angine ulcéreuse, authentifiée au bout de deux mois par l'apparition de déterminations cardiaques décelables.

(En collaboration avec M. le Professeur P. Mauriac et MM. Broustet et de Lachaud), *Société de Médecine de Bordeaux*, avril 1937.

Un jeune homme de 18 ans présente un état infectieux qui est tout d'abord pris pour une fièvre typhoïde, à cause de la torpeur, de la diarrhée, d'une pharyngo-laryngite avec ulcération d'un des piliers du voile du palais, mais les hémocultures et le séro-diagnostic restent négatifs; puis il évoque l'idée d'une typho-bacillose, à la suite de la constitution d'une pleurésie; c'est seulement au bout de 2 mois d'évolution que l'apparition d'un épanchement péricardique et, surtout, d'un souffle mitral, permit de porter enfin le diagnostic réel de maladie de Bouillaud. La thérapeutique salicylée jugula rapidement le syndrome infectieux, mais n'empêcha pas l'installation d'une maladie mitrale et d'une myocardite longtemps rebelle. Il s'est donc agi d'une forme anormale de maladie de Bouillaud, caractérisée en particulier par l'absence de manifestations articulaires. Un an après sa sortie de l'hôpital, nous avons revu le malade: il n'est jamais apparu d'arthralgies.

APPAREIL CARDIO-VASCULAIRE

Sur un cas de maladie de Stokes-Adams.

(En collaboration avec M. le Professeur agrégé P. Broustet et M. F.-J. Traissac), *Société de Médecine de Bordeaux,* 1394, *in Journal de Méd. de Bordeaux,* 30 avril 1935.

Pouls lent permanent avec crises lipothymiques, chez un homme de 72 ans. L'électro-cardiogramme permet d'affirmer sans conteste la dissociation auriculo-ventriculaire totale, et l'existence d'une atteinte du muscle cardiaque (élargissement léger de Q-R-S; aplatissement marqué de T; interversion de R. et S, en D III).

Péricardite brightique, et péricardite chez une azotémique.

(En collaboration avec M. le Professeur agrégé P. Broustet et M. F.-J. Traissac), *Société de Médecine de Bordeaux,* 21 mars 1935.

Relation de deux observations : l'une concerne un sujet atteint de néphrite chronique avec anurie, qui meurt au bout de quelques jours au milieu d'un syndrome urémique typique avec acidose ; l'autre se rapporte à une femme de 43 ans qui présente un syndrome néphritique fébrile qui rétrocède par la suite. Dans les deux cas coexistaient une péricardite sèche et une azotémie élevée. Dans le premier cas, nous avons porté le diagnostic de péricardite brightique, et celui d'infection ayant déterminé une néphrite azotémique et une péricardite dans le 2[e] cas. A propos de cette question, d'importance pratique grande, nous passons en revue les divers signes cliniques et biologiques qui peuvent fournir des arguments de distinction, et en discutons la valeur.

Sur un cas d'artérite aiguë.

(En collaboration avec MM. Courriades et Dubarry), *Société Anatomo-Clinique de Bordeaux,* Séance du 17 février 1936.

Artérite à forme nécrosante et oblitérante de l'artère poplitée au cours d'une septicémie à staphylocoques ayant fait croire à une collection suppurée du mollet. Staphylocoque doré dans l'hémoculture ; staphylocoques dans la paroi de l'artère. Le cœur n'a pu être examiné.

Quelques rétrécissements mitraux longtemps tolérés.

(En collaboration avec M. le Professeur agrégé P. Broustet et M. de Lachaud), *Société de Médecine de Bordeaux,* 19 novembre 1937.

Relation de quatre observations montrant que les rétrécissements mitraux ne sont pas forcément grevés d'une vie raccourcie, bien que ce soit tout de même là l'éventualité la plus fréquente. Sans doute, l'évolutivité plus ou moins grande

des lésions concourt à la détermination de ce comportement différent, et les conséquences mécaniques du rétrécissement valvulaire ne sont certainement pas seules responsables de l'évolution de l'affection.

Bradycardie par méningite syphilitique.

(En collaboration avec M. le Professeur agrégé P. Broustet et R. de Lachaud), *Société de Médecine de Bordeaux,* 19 novembre 1937.

Simulation d'une maladie de Stokes-Adams (état vertigineux, pouls lent à 44). L'examen clinique complet, les réactions biologiques, les études otologiques et électro-cardiographiques permettent d'établir qu'il s'agit d'une méningite syphilitique, avec névrite de la huitième paire et du vague (bradycardie sinusale). Le traitement anti-syphilitique amène la rétrocession presque complète du syndrome.

VARIA

Ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumonique généralisée à tout le squelette, chez un homme de 55 ans, porteur d'une collection intra-pulmonaire fermée, muette et ignorée, datant d'un an.

(En collaboration avec MM. F.-J. Traissac et J. Duhart), *Société Anatomo-Clinique de Bordeaux,* Séance du 18 février 1935.

Il s'agit d'un sujet qui, pendant plusieurs mois, fut soigné pour un rhumatisme infectieux; une radiographie pulmonaire fait découvrir une ombre homogène à disposition scissurale absolument muette à l'examen clinique, et qui paraît devoir être rattachée à une lésion suppurée qui avait antérieurement donné lieu à une vomique. On pose alors le diagnostic de Maladie de Pierre Marie dont l'affection articulaire présente d'ailleurs les caractères cliniques: hippocratisme des doigts, aspect acromégalique des extrémités, périostite engainante diaphysaire.

Sur un cas de saturnisme hydrique rural.

(En collaboration avec M. le Professeur agrégé P. Broustet et F.-J. Traissac). *Société de Médecine de Bordeaux,* 21 mars 1935.

Intoxication saturnine qui en imposa pour une occlusion intestinale, pour laquelle une intervention chirurgicale faillit être entreprise, jusqu'au jour où on découvre un liseré de Burton, et des hématies à granulations basophiles dans le sang. Il s'agissait d'une femme habitant la campagne dans une propriété où on avait fait installer une conduite d'adduction d'eau en tuyaux de plomb. La composition minérale de cette eau de source expliquait la dissolution des sels de plomb.

Neuro-myélite optique chez un diabétique.

(En collaboration avec M. le Professeur agrégé P. Broustet et F.-J. Traissac). *Société de Médecine de Bordeaux,* février 1936.

C'est un exemple d'accident nerveux survenant chez un diabétique, et qui pose le problème de la relation de cause à effet entre l'état diabétique et l'affection considérée ; l'introduction de l'insuline dans la thérapeutique du diabète a fourni un argument de valeur dans l'établissement de la distinction. Dans ce cas nous avons pensé qu'il s'agissait d'une neuro-myélite optique survenant chez un diabétique.

Présence de principes mélanophorodilatateur et gonadotrope dans les urines d'un sujet atteint de maladie d'Addison.

(En collaboration avec MM. Servantie et Lafon). *Société de Médecine de Bordeaux,* 22 juillet 1938.

Un sujet de 29 ans est atteint d'une maladie d'Addison, cliniquement des plus typiques. Par la technique de Collin, sur *rana temporaria* non hypophysectomisée, on met en évidence un principe mélanophorodilatateur dans les urines, en même temps que la technique de Brouha-Friedmann décèle la présence d'un principe gonadotrope. Peut-être est-ce la traduction d'un hyperfonctionnement hypophysaire, secondaire à la destruction des glandes surrénales.

TABLE DES MATIERES

PREMIERE PARTIE

DEUXIEME PARTIE

Chapitre I. - **Etudes cliniques sur les hémopathies agranulocytaires**

Chapitre II. - **Recherches expérimentales et cliniques sur la glyco-régulation et le diabète sucré**

Chapitre III. - **Sujets divers**

Imprimerie A. DESTOUT, 8, rue Paul-Bert, BORDEAUX.